PARIJS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1972 **THÈSE** N° 144

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

R E T B I JEAN MARC

NE LE 11.06.1940 A ALGER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ACIDOSE LACTIQUE ET HYPOGLYCEMIE

PAR DEFICIT CONGENITAL

EN FRUCTOSE 1-6 DIPHOSPHATASE HEPATIQUE

Président : Monsieur P. ROYER Professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1972 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

R E T B I JEAN MARC

NE LE 11.06.1940 A ALGER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ACIDOSE LACTIQUE ET HYPOGLYCEMIE

PAR DEFICIT CONGENITAL

EN FRUCTOSE 1-6 DIPHOSPHATASE HEPATIQUE

Président : Monsieur P. ROYER Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents.

A Monsieur le Professeur ROYER

Il a bien voulu m'accueillir dans son service et m'apprendre une médecine rigoureuse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0002

A Monsieur le Professeur GABILAN

En m'accordant sa confiance, il m'a permis de trouver une orientation médicale.

A Monsieur le Docteur LEROUX
A Monsieur le Docteur SAUDUBRAY
ils m'ont aidé et conseillé dans la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur MATHIEU

A Monsieur le Professeur BACH

A mes maîtres d'internat :

Monsieur le Docteur VESLOT
Monsieur le Docteur SEE
Monsieur le Professeur HERRAUT
Monsieur le Professeur BACH
Monsieur le Professeur GERBEAUX
Monsieur le Professeur ROYER
Monsieur le Professeur MATHIEU

A mes maîtres d'externat :

Monsieur le Professeur ROUX
Monsieur le Professeur MEYER
Monsieur le Professeur NETTER
Monsieur le Professeur BOUR
Monsieur le Professeur BOUSSER
Monsieur le Professeur LAMY

A mes amis dans les hôpitaux,
et en particulier - aux Docteurs BEAUFILS et LEJEUNE,
que je ne saurai dissocier dans mon estime.

- au Docteur WESCHSLER qui fut
"au point de départ".

INTRODUCTION

En 1962, HARTMANN et collaborateurs publient un cas d'acidose congénitale chez un mongolien ("lactate métabolism, studies of a child with a serious congenital deviation"). Depuis cette date, l'intérêt des pédiatres pour l'acidose lactique congénitale ne s'est pas démenti. En même temps qu'augmentait le nombre de cas reconnus, des tentatives étaient faites pour comprendre l'origine de cette acidose lactique, dont la principale cause connue jusqu'en 1962 était les glycogenoses, surtout le déficit en glucose 6 phosphatase hépatique.

L'existence de poussées d'acidose métabolique et d'hypoglycémie depuis l'âge de 6 mois chez une fille de 5 ans et demi, oriente BAKER et WINEGRAD, en 1970, vers un trouble de la néo-gluco-génèse et ces auteurs réussissent à identifier un déficit en fructose-1-6 diphosphatase hépatique. C'est à peu près en même temps que HULSMANN et FERNANDES découvrent le même déficit chez un nourrisson décédé à 6 mois d'une acidose lactique, mais leur article ne paraîtra qu'en décembre 1971.

Dans l'observation d'acidose lactique avec hypoglycémie rapportée dans cette thèse, on a aussi

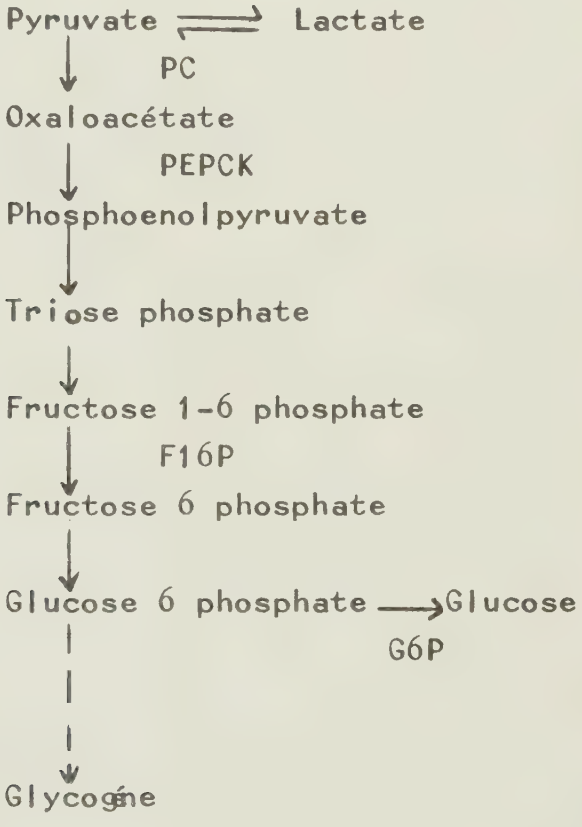
réussi à faire la preuve d'un déficit en fructose 1-6 diphosphatase hépatique. A cette occasion, on a fait la revue des cas publiés et on a joint deux cas non publiés.

Nul doute que le démembrement des acidoses lactiques congénitales continuera dans les années à venir.

ABREVIATIONS

Dans les pages suivantes, les enzymes irréversibles de la NEO-GLUCO-GENESE sont désignés par les abréviations suivantes :

Pyruvate-carboxylase	PC
Phosphoenol pyruvate kinase	PEPCK
Fructose 1-6 diphosphatase	F16P
Glucose 6 phosphatase	G6P



PLAN D'ETUDE

I - Observation de l'enfant LOA.. Pascal

II - Commentaires

- a) étude clinique
- b) explorations fonctionnelles
- c) anatomie pathologique du foie
- d) étude enzymatique du foie
- e) histoire familiale

III - Analyse des cas publiés de déficit en F1-6P hépatique

IV - Principaux caractères du déficit en F1-6P hépatique

V - Place nosologique du déficit en F1-6P hépatique

VI - Conclusions.

Observation de l'enfant LOA.. Pascal (Né le 15/8/68 dans le Finistère)

Il s'agit du premier enfant d'une fratrie de 2. A sa naissance, le père est âgé de 30 ans, bien portant. La mère est âgée de 31 ans, bien portante. Une grand-mère de la mère et un grand-père du père étaient cousins germains. Deux soeurs de la mère sont décédées à la naissance dans des circonstances non précisées. On reparlera du frère puiné de Pascal, Michaël, qui a vraisemblablement la même maladie que Pascal.

Voici l'histoire de Pascal :

- grossesse : marquée par vomissements, hématurie au 3e mois de la grossesse (pas d'investigations complémentaires, traitement non précisé) ;

- accouchement : au terme de 41 semaines, par césarienne

- naissance : poids de naissance : 4080 g. Cri immédiat. Pas de réanimation.

- épisode de dyspnée néo-natale : le lendemain de la naissance, Pascal a une dyspnée avec geignement, une hypotonie avec conservation des réflexes primaires et est hospitalisé au C.H.R. de Brest (Hôpital Morvan) du 16 au 27/8/68. A l'examen clinique on note un "gros foie". La radiographie du thorax ne montre pas d'anomalies cardio-pulmonaires. Il y a 29000 globules blancs par mm3 de sang. Perfusion de sérum glucosé à 10 p 100 (200 ml le premier jour), antibiothérapie (Ampicilline et Terramycine), Heptamyl, Gardenal. L'évolution est rapidement favorable et Pascal sort de l'Hôpital en bon état clinique à l'âge de 12 jours.

- Croissance jusqu'à l'âge de 15 mois : dans la première année de vie développement staturo-pondéral et psycho-moteur normaux. Conditions de vie : milieu familial, dans une ferme du Finistère.

Alimentation lactée (lait en poudre Nido) jusqu'à l'âge de 7 mois.
A partir de 7 mois, introduction du lait de vache, des légumes et de la viande.
Vaccin antivariolique et 1ere injection de DT Coq.
Cuti réaction à la tuberculine négative.
Pas de B.C.G.
Pas de maladie infectieuse ou autre.

Donc, tout semble aller bien depuis l'épisode de dyspnée néo-natale, jusqu'à l'âge de 15 mois.

- Le 11 novembre au soir : vomissements qui se répètent les jours suivants.

- Hospitalisation au C.H.R. de Brest du 14/11/69 au 4/12/69 :

L'enfant est pâle, polypnéïque, plaintif. Ses extrémités sont froides et ses yeux creux. Il est déshydraté. L'examen cardio-pulmonaire (y compris une radioscopie) est normal, en contraste avec la polypnée. Il existe une hépatomégalie : foie mesurant 10 cm sur la ligne mamelonnaire, non douloureux. Pas de splénomégalie. Température : 36 degrés. Reste de l'examen clinique normal.

Examens complémentaires faits en urgence :

1°) SANG (ponction de la veine fémorale) :

Chimie : Urée : 0,78 g/l ; Na : 145 mEq/l ; K : 5,6 mEq/l ;
Cl : 102 mEq/l
Réserve alcaline : 12 volumes ou 5,3 mEq/l ; glycémie 0,50g/l (méthode ?) ; calcémie : 112 mg/l
pH non mesuré et corps cétoniques non recherchés.

Hématologie :
Globules rouges : 4 250 000/mm3 ; hématocrite : 41 %

Hémoglobine : 13,2 g/100 ml ;globules blancs : 41 200/mm3 dont 63 p 100 de polynucléaires neutrophiles et 32 p 100 de lymphocytes, plaquettes sanguines : 280 000/mm3.

2°) URINES

Albumine + ; sucre : 0 ; corps cétoniques +++

3°) LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Chimie : albumine : 0,30 g/l ; sucre : 0,30 g/l ; chlorures : quantité insuffisante

Elements : 6 éléments/mm3 et 350 hématies.

Devant ce tableau clinique associant gros foie et acido-cétose + tendance à l'hypoglycémie, le premier diagnostic évoqué chez cet enfant de 15 mois est une glycogénose, mais il sera vite infirmé.

Traitement d'urgence : Alcalinisation par du bicarbonate de soude, perfusion de sérum glucosé à 10 p 100 (3,5 lites le premier jour), antibiothérapie (Pénicilline + Ampicilline).

L'alcalinisation est réalisée de la façon suivante :

	CO_3HNa	
	IV (en mEq)	Per os (en g)
1er jour	228	0
2e jour	50	6
Jours suivants	0	8 puis 4

L'acidose métabolique est compensée en 24 heures :

- cliniquement : sédation de la polypnée ;
- biologiquement:
  - pH (sur sang capillaire): 7,40
  - réserve alcaline (sur sang veineux) : 50 volumes ou 22,5 mEq/l

Par ailleurs :

- urée 0,29 g/l ; . Na 169 mEq/l ;.K : 3,9 mEq/l; Cl :97 mEq/l
- glycémie : 2,28 g/l ; calcémie 104 mg/l
- nombre de globules rouges : 3 240 000/mm3
- hémoglobine : 8,20 g/100 ml

L'hypernatrémie s'explique par l'injection de bicarbonate de soude. La correction de l'hémoconcentration (cf. urées sanguines) a démasqué une anémie modérée et normochrome.

Les jours suivants, grâce à un apport de 4 g/jour de bicarbonate de soude, l'acidose ne se reproduit pas et on assiste à une diminution de volume du foie.

- Transfert à l'Hôpital des Enfants Malades le 5/12/69

Age : 15 mois et demi
Taille : 80,5 cm (+ 1 DS)
Poids : 10,6 kg (normale)
Tient debout et commence à marcher

Seul signe positif, une hépatomégalie (mesurant 9,5 cm sur la ligne mamelonnaire) isolée tant sur le plan clinique que sur le plan biologique.

. Bilirubine : 3 mg/l
. Cholestérol : 1,90 g/l (dont 1,34 g de cholestérol estérifié)
. Lipides totaux : 5,50 g/l
. Phosphatases alcalines : 12,5 unités King-Armstrong
. Transaminases : . SGOT : 37 unités Frenkel
. SGPT : 34 unités Frenkel
. Test de Hanger = 0 et thymol-test : 4 unités Vernes.

. Electrophorèse des protides :
Protides totaux : 68 g/l dont 49 g d'albumine
5,7 g d' α 1 globulines
14,3 g d' α 2 globulines
14,7 g de β globulines
16,3 g de γ globulines
. Hémostase normale en dehors d'une hyperplaquettose à 984 000 P.S./mm3

De plus, à l'entrée :

. Glycémie : 0,94 g/l
. Equilibre acido-basique :
. pH 7,33
. pCO2 30 mmHg
. Base Excess - 9 mEq/l
. Bicarbonate standard : 17 mEq/l

N.B. : Pascal reçoit alors 4 g par jour de bicarbonate de soude
La Lactatémie est subnormale (20 à 50 mg/100 ml, le matin)
Les pH urinaires descendent jusqu'à 4,8

L'hospitalisation va durer 6 mois (du 5/12/69 au 3/6/70). L'apport de bicarbonate de soude est arrêté le 10/12/69.

Au cours de l'hospitalisation, 3 poussées d'acidose lactique avec hypoglycémie vont survenir.

La plus grave est déclenché par un jeune de 14 heures, ayant précédé une première épreuve au glucagon (17/12/69).

Après 14 heures de jeune, on injecte 0,55 mg de Glucagon IM et on dose le glucose, l'acide lactique et l'acide pyruvique pendant 2 heures. Pendant toute la durée de l'épreuve :

Glycémie = 0
Lactatémie $\simeq$ 100 mg/100 ml de sang
Pyruvatémie entre 3 et 5,5 mg/100 ml (cf. courbes)

Cliniquement :

Polypnée à 60/mn
2 vomissements
Perte de poids de 8 p 100
Diminution de la vigilance
Le foie augmente de volume : hauteur 16 cm sur la ligne mamelonnaire

Biologiquement :

Grande acidose métabolique avec un pH sanguin à 7,03 au cours de l'épreuve et des pH urinaires entre 4,7 et 5,1 avec des corps cétoniques ++ dans les urines.

Traitement :

Perfusion de sérum glucosé à 10 p 100 et alcalinisation par du bicarbonate de soude IV (133 mEq de CO_3H^- le premier jour) puis oral dans les jours qui suivent : le volume du foie diminue, on arrête l'apport du bicarbonate de soude au bout de 4 jours, l'acidose ne se reproduit pas.

Ainsi le 24/12/69 :

- pH 7,37
- pCO2 37 mmHg
- Base Excess : - 3 mEq/l
- TCO2 : 21 mEq/l

  Acide lactique : 23,7 mg/100 ml

AU TOTAL :

Un jeune de 14 heures a déclenché une poussée d'acidose lactique avec hypoglycémie. A noter l'augmentation transitoire de l'hépatomégalie au cours de la poussée. Une épreuve au glucagon sera refaite le 13/1/70 chez l'enfant alimenté et montrera une réponse du foie au glucagon.

La deuxième poussée d'acidose lactique et d'hypoglycémie survient au cours de l'épreuve de jeune (10/2/70). Après 48 heures de jeune, sans qu'il y ait de symptomatologie clinique :

Glycémie 0,33 g/l
Acide lactique : 33 mg/100 ml
Acide pyruvique : 3 mg/100 ml

- pH sanguin : 7,20
- pCO2 : 28 mmHg
- Base Excess : - 15 mEq/l
- pH urinaire : 4,8

  corps cétoniques +++ dans les urines

L'acidose est compensée par 3 g de bicarbonate de soude pendant 3 jours.

Enfin, le matin du 7/4/70, après un jeune de 8 heures, survient un malaise avec vomissement, polypnée et hypothermie à 35°6.

Glycémie 0,30 g/l
. pH sanguin : 7,16
. pCO2 35 mmHg
. Base Excess : - 15 mEq/l
Corps cétoniques ++ dans les urines

On rapportera plus loin les explorations fonctionnelles et la biopsie hépatique faites à Pascal au cours de la même hospitalisation.

- De 22 mois à 3 ans et demi :
  Vie familiale
  Apport quotidien de bicarbonate de soude (9 g/jour) et régime fractionné (5 repas, le dernier à minuit et le premier à 8 heures du matin) ont permis d'éviter la répétition des poussées d'acidose.
  Néanmoins, Pascal a été réhospitalisé à 3 reprises à Brest pour des poussées d'acidose lactique avec hypoglycémie.

- Deuxième hospitalisation à l'Hôpital des Enfants Malades, à l'âge de 3 ans et demi, en mars 1970.
  Taille : 1,05 m
  Poids : 17 kg
  Intelligence normale
  Hépatomégalie de consistance élastique, à bord inférieur mousse, indolore, mesurant 10 cm sur la ligne mamelonnaire.

  On a refait :
  - épreuve de jeune
  - épreuve de charge en fructose
  - biopsie chirurgicale du foie : pour examen anatomo-pathologique (en microscopie optique et en microscopie électronique) et étude enzymatique.

Les résultats de ces examens complémentaires sont consignés plus loin.

A partir de fin mars 1972, l'enfant est mis à un régime sans fructose.

ETUDE CLINIQUE

Entre sa naissance et l'âge de 3 ans et demi, un garçon a fait 8 épisodes d'acidose métabolique avec hypoglycémie. L'épisode de polypnée néo-natale (le premier jour de la vie), traité par perfusion de sérum glucosé doit être considéré comme une poussée, car la radiographie du thorax était normale. Le facteur déclenchant est toujours le jeune ou un équivalent (vomissements,...) Les signes cliniques apparaissent dans l'ordre suivant : modification du caractère, polypnée puis troubles de la conscience. Il n'est jamais survenu de convulsions. La polypnée est évocatrice d'acidose, car elle est ample, rapide, sans signes de lutte. On note de plus une hépatomégalie volumineuse. Au cours de ces poussées, l'acidose métabolique et l'hypoglycémie sont franches. Au cours de la 1ere épreuve au glucagon, le pH sanguin est descendu à 7,03 et la glycémie est à 0. Le rein acidifie correctement les urines.

L'acidose est due à une hyperlactacidémie. Même à l'état basal, la lactacidémie est élevée. La valeur la plus basse trouvée a été de 22,5 mg % (avec un acide pyruvique à 1, 95 mg % le même jour et un rapport lactate/pyruvate = 11). En dehors des poussées, il n'y a pas d'acidose métabolique et la glycémie est normale. L'hépatomégalie diminue nettement de volume, sans disparaître totalement. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont

normales. Il n'y a pas d'anomalie du complexe prothrombique. Par contre à plusieurs reprises on a constaté une hyperplaquettose (984 000 et 1 236 000 plaquettes sanguines par mm3 ont été les deux chiffres les plus élevés).

Le développement staturo-pondéral et psychomoteur sont normaux pour l'âge. Il existe une tendance à l'adiposité. Un électroencéphalogramme fait à l'âge de 18 mois montre un tracé subnormal avec d'abondants rythmes rapides pendant le sommeil.

Un certain nombre d'éléments sont différents d'une glycogénose du type I de Cori : l'absence de retard staturo-pondéral, le taux normal des lipides, la meilleure tolérance au jeune. On y ajoutera la réponse au glucagon à l'état basal et l'absence de surcharge glycogénique du foie sur la première biopsie hépatique.

Les aldolases sériques avaient des valeurs normales à l'âge de 16 mois :
-aldolase F16P : 10,7 U.I. (N = 8 à 20)
-aldolase F1P : 5,0 U.I. (N = 1,6 à 4,0 U.I.)

Enfin, une chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires, des dosages répétés de l'ammoniémie se sont avérés normaux et la recherche d'acide méthylmalonique dans les urines a été négative.

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

Le point de départ des explorations fonctionnelles a été la découverte d'une hyperlactacidémie. Même à l'état basal (c'est à dire en dehors du jeune ou d'une épreuve), la lactacidémie était subnormale, entre 20 et 50 mg par 100 ml de sang.

1) avec un rapport acide lactique sur acide pyruvique égal ou supérieur à 10.
   Exemples :

	Acide lactique	Acide pyruvique	Rapport L/P
23/12/69	22,5 mg %	1,95 mg %	11
19/3/70	59,4 mg %	2,09 mg %	28

2) et avec une hyper-lactacidurie.
   Exemples :

	Acide lactique sanguin	Acide lactique urinaire
19/3/70	59, 4 mg %	200 mg/100 ml ou 0,458 mg/mn
7/4/70 (crise spontanée)	93, 8 mg %	2100 mg/100 ml ou 6,562 mg/mn

N.B. : Cette hyperlactacidurie peut expliquer l'hyperuricémie constatée chez le malade (acide urique : 74 mg par 100 ml de sang le 8//3/72) si on admet que, comme pour la glycogénose de type I de Cori, il y a compétition entre l'élimination urinaire de l'acide lactique et celle de l'acide urique

(Lestradet)

L'hyperlactacidémie s'aggrave à l'occasion d'un jeune ou de toutes les maladies qui réalisent une augmentation de la consommation en glucose. Elle peut alors atteindre et dépasser 100 mg par 100 ml de sang (ou 1 g par litre de sang), c'est à dire une valeur dix fois supérieure à la normale. Elle entraîne une acidose métabolique décompensée à laquelle s'associe constamment une tendance à l'hypoglycémie ou une hypoglycémie franche. La crise d'acidose avec hypoglycémie la plus spectaculaire, à laquelle on a assisté chez l'enfant LOA.. Pascal, a été celle qui a été provoquée par le jeune de 14 heures ayant précédé l'épreuve au Glucagon du 17/12/69.

	Acide lactique	pH	Glucose
17/12/69	106,65 mg %	7, 03	0

Cette association d'une hypoglycémie à une acidose lactique suggère a priori un trouble de la néo-glucogénèse hépatique. Une hyperlactacidémie isolée pourrait faire rechercher :

- un excès de production d'acide lactique ;
- un trouble de la lacticodeshydrogenase ou de ses coenzymes ;
- une anomalie du cycle de Krebs.

Chez LOA.. Pascal, il n'y a pas de différence significative entre la lactacidémie du sang de l'artère fémorale et celle du sang de la veine fémorale, ce qui exclut un excès de production musculaire.

	Sang artériel	Sang veineux
Acide lactique	16,60 mg %	14,20 mg %

Les dosages des enzymes et des substrats intermédiaires de la glycolyse, dans les globules rouges, ne montrent aucune anomalie spécifique. La lactico-deshydrogenase des globules rouges du malade a une valeur supérieure à la normale.

	G.R du malade	Normale
L D H	32, 8 unités	16, 8 $\pm$ 3

Ses coenzymes sont normaux.

	TEMOIN		MALADE	
	Sang capillaire	Sang veineux	Sang capillaire	Sang veineux
NAD	118	98	94, 4	79, 6
NADH	148	143	102, 4	92
NAD+NADH	266	241	196, 8	171, 6
NADH/NAD	1,25	1,45	1, 08	1, 15

Résultats exprimés en micro-moles par ml de globules rouges.

Les substrats du cycle de Krebs ont des concentrations augmentées, surtout les acides α cétoniques, de même que les acides gras libres (NEFA) ce qui témoigne d'une néoglucogenese accrue à partir des protides et des lipides.

Le trouble fondamental est hépatique. Le foie semble être incapable de reprendre les lactates sanguins et de les transformer, en glucose.

Une épreuve de charge en lactate a été réalisée, comme dans la publication de Israëls et collaborateurs, en perfusant 100 ml de lactate de soude 1/6 -molaire en 1 heure de temps. A la fin de la 2e heure, chez le sujet témoin la lactacidémie est à peu près revenue à la normale, alors que chez notre malade la lactacidémie, déjà anormalement élevée au départ, continue à augmenter.

	Acide lactique sanguin		
	à H = 0	à H = 2	Δ L
Témoin	11,25 mg %	18 mg %	6,75 mg %
Malade	73 mg %	103 mg %	30 mg %

Ce défaut de reprise des lactates par le foie est sans doute l'explication de l'hyperlactacidémie (sans acidose métabolique décompensée ni hypoglycémie) existant à l'état basal, la glycogenolyse subvenant alors aux besoins en glucose. Mais que viennent à s'épuiser les réserves de glycogène, et l'hyperlactacidémie s'aggrave, l'hypoglycémie apparaît. Cette situation est réalisée par le jeune. Deux épreuves de jeune ont été réalisées sous perfusion de sérum physiologique.

- La première à l'âge de 18 mois.

	Acide lactique	Glucose
H = 17	33 mg %	0,40 g/l
H = 18	33 mg %	0,33 g/l

- La deuxième à l'âge de 3 ans et demi

	Acide lactique	Glucose
H = 16	127 mg %	0,25 g/l
H = 17	145 mg %	0,20 g/l

Lorsque le malade est en état de jeune, le glucagon n'a aucun effet sur la glycémie, alors qu'il entraîne une réponse normale en dehors de l'état de jeune. Le 17/12/69, la glycémie est restée à 0 après l'injection IM de 0,55 mg de glucagon (l'enfant jeunait depuis 14 heures). Au cours de l'épreuve de jeune du 8/3/72, l'injection IM de 1 mg de glucagon n'a entraîné aucune réponse glycémique.

Le malade a par contre relativement bien toléré les épreuves de charge en fructose.

- La première charge en fructose a été réalisée à l'âge de 17 mois, par voie orale avec 0,50 g/kg de fructose.

	Acide lactique	Glucose
H = 0	41, 5 mg %	0,66 g/l
H = 2	60, 5 mg %	0, 45 g/l

- La deuxième charge a été réalisée à l'âge de 3 ans et demi, toujours par voie orale mais avec 1 g/kg de fructose.

	Acide lactique	Glucose
H = 0	53 mg %	0,96 g/l
H = 2	54 mg %	0,75 g/l

Les deux épreuves de charge en fructose ont été faites en ayant alimenté le malade moins de 8 heures avant le début de l'épreuve et sous perfusion de sérum physiologique. L'ingestion de fructose n'aggrave pas l'hyperlactacidémie et ne provoque pas d'hypoglycémie.

On n'a pas réalisé d'autres épreuves de charge (Glycérol, ...)

Au terme de ces explorations fonctionnelles on a localisé le trouble générateur de l'hyperlactacidémie et de l'hypoglycémie au niveau de la néo-gluco-génèse hépatique. Par différence avec la glycogénose de type I de Cori (déficit en G6P), on obtient une réponse au glucagon, en dehors du jeune. Donc on peut penser, que si déficit enzymatique il y a il doit concerner l'une des 3 autres enzymes irréversibles de la néo-gluco-génèse : F16P, PEPCK ou PC ; la charge en fructose n'est d'aucun secours dans le cas présent pour situer plus précisément le déficit enzymatique.

En entrainant une hypoglycémie
elle aurait suggéré un déficit en F16P. Mais sa tolérance relativement bonne chez LOA.. Pascal ne permet pas à l'inverse d'exclure un déficit en F16P. Seule l'étude enzymatique d'un fragment hépatique peut permettre d'aller plus loin.

DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE DANS LE SANG ARTERIEL ET LE SANG VEINEUX (22/5/70)

	Acide lactique	Acide pyruvique
Artère fémorale	16,60 mg %	1,37 mg %
Veine fémorale	14,20 mg %	1,32 mg %

GLYCOLYSE DES GLOBULES ROUGES (15/6/70)

Température = 37°
pH = 7,40

	Glucose consommé µ moles/h/ml GR	Lactate formé mêmes unités
Témoin $\pm \Sigma$	1,31 $\pm$ 0, 24	2,10 $\pm$ 0,40
Malade	1,68	2,80

SUBSTRATS DE LA GLYCOLYSE DES GLOBULES ROUGES

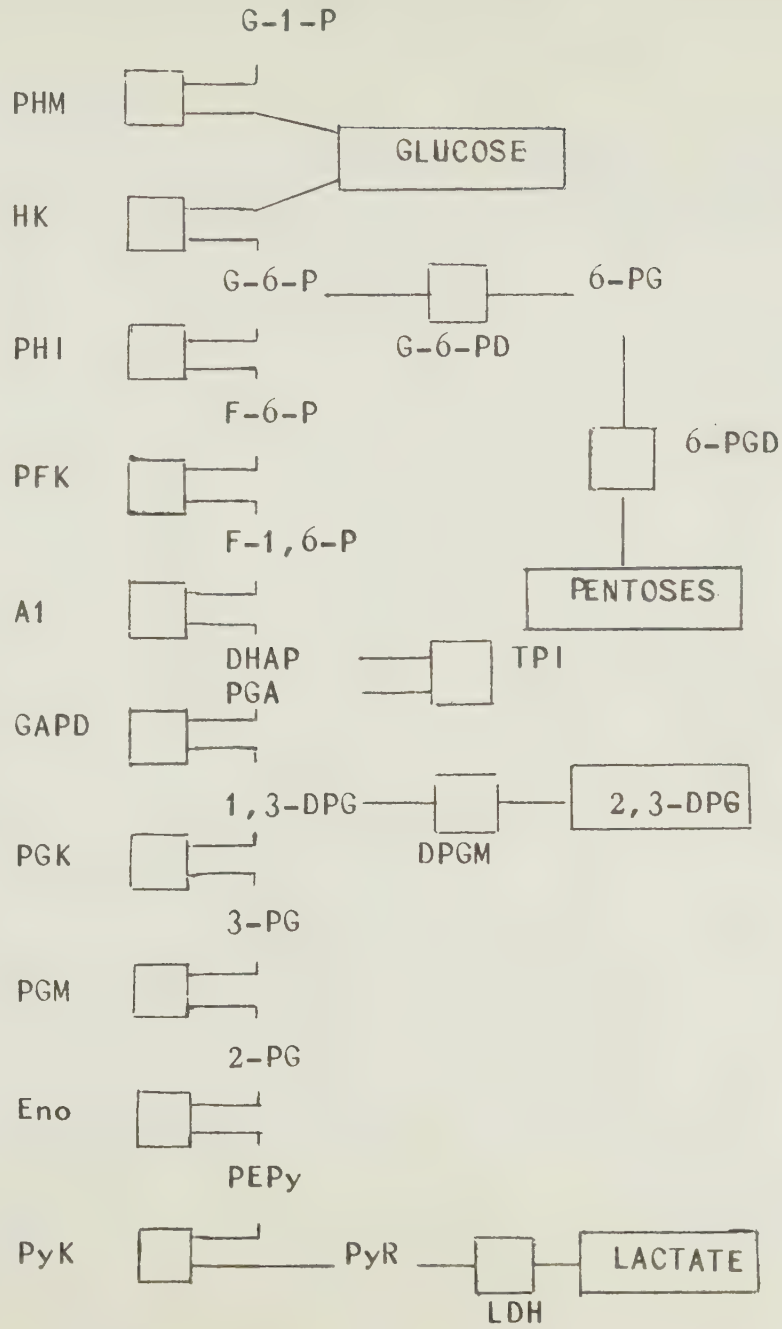
(23/3/70)

		Valeurs normales	Malade
G-6-P	(glucose-6-phosphate)	31,3	46,8
F-6-P	(fructose-6-phosphate)	9,7	13,6
F-1,6-DP	(fructose-1,6-diphosphate)	3,8	3,9
Trioses P	(trioses phosphates)	19,2	19,4
3-PG	(3-phosphoglycérate)	66,3	42,8
2-PG	(2-phosphoglycérate)	11,8	9,8
PEP	(phosphoenolpyruvate)	17,4	19,4
Pyruvate			
Lactate			
G-1,6-DP	(glucose-1,6-diphosphate)	97,4	140,2
2,3 DPG	(2,3-diphosphoglycérate)	4580	5148
ATP	(acide adénosine triphosphorique)	1527	1812
ADP	(acide adénosine diphosphorique)	170	248
AMP	(acide adénosine monophosphorique)	30	36
PO_4^{---}			

ENZYMES DE LA GLYCOLYSE DES G.R. (23/3/70)

	m =	± S
PHM	0,296	0,072
HK	0,143	0,032
PHI	6,96	1,10
PFK	0,802	0,20
A1	0,377	0,063
TPI	257,7	44,6
GADP	11,4	1,9
PGK	26,7	4,9
PGM	4,66	0,89
Eno	1,45	0,28
Pyr K	2,43	0,45
LDH	16,8	3,0
G-6-PD	1,27	0,20
6-PGD	0,54	0,10

En µM substrat transformé par ml GR et par minute



RESULTATS	
PHM	0,88
HK	0,31
PHI	6,06
PFK	2,20
A1	0,57
TPI	353
GADP	19, 4
PGK	53, 0
PGM	10,1/13,9
Eno	4,54
Pyr K	6,56
LDH	32,8
G-6-PD	2,40
6-PGD	1,26

Abréviations	Nom Commun
PHM	Phosphohexomutase
HK	Hexokinase
PHI	Phospho-hexo-isomérase
PFK	Phospho-fructo-kinase
A1	Aldolase
TPI	Triosephosphate isomérase
GAPD	Phosphoglycéraldéhyde deshydrogénase
PGK	Phosphoglycérate kinase
PGM	Phosphoglycérate mutase
Eno	Enolase
Pyr K	Pyruvate kinase
LD	Lacticodeshydrogénase
G-6-PD	Glucose-6-phosphate deshydrogénase
6-PGD	6-phosphogluconate deshydrogénase

DOSAGES DES PYRIDINE-NUCLEOTIDES

	TEMOIN ADULTE		TEMOIN du même âge		MALADE sang veineux		MALADE sang capillaire	
	G.R.	S.T.	G.R.	S.T.	G.R.	S.T.	G.R.	S.T.
NAD	84	37,3	98	31,4	79,6	23,1	94,4	27,4
NADH	55	24,3	143	46	92	26,7	102,4	29,7
(NAD + NADH)	139	/	241	/	171,6	/	196,8	/
NAD/NADH	0,65	/	1,45	/	1,15	/	1,08	/
NADP	31	13,6	28,1	9	41	11,9	30,9	8,97
NADPH	16	7,0	37,8	12,1	31,6	9,2	31,0	9,0
(NADP + NADPH)	47	/	75,9	/	72,6	/	61,9	/
NAD/NADH	0,54	/	1,34	/	0,77	/	1,0	/

Les résultats sont exprimés en nanomoles par ml de globules rouges (GR) ou de sang total (ST)

DOSAGE DES SUBSTRATS DU CYCLE DE KREBS

	Témoin n°1	Témoin n°2	Malade	
			19/3/70	7/4/70 Crise spontanée
Malate	0,140	0,116	0,276	0,182
α Ceto-glutarate	0,213	0,180	0,650	0,755
β-OH butyrate	1,265	1,410	5,16	2,160
Aceto-Acetate	0,595	0,495	1,76	1,63
βOH/ac.ac	2,08	2,8	2,87	1,3
Citrate	1,52	/	1,73	/

Glycémie = 0,30 g/l, le 7/4/70

DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE SANGUIN ET URINAIRE COUPLE AVEC LE DOSAGE DES SUBSTRATS DU CYCLE DE KREBS

	Acide lactique sanguin	Acide lactique urinaire
Témoin n° 1	12, 950 mg %	2,56 mg/100 ml ou 0,006 mg/mn
Témoin n° 2	13, 1 mg %	2,38 mg/100 ml ou 0,0023 mg/mn
Malade — Le 19/3/70	59, 4 mg %	200 mg/100 ml ou 0,458 mg/mn
Malade — Le 7/4/70 (crise spontanée) glycémie = 0,30 g/L	93, 8 mg %	2100 mg/100 ml ou 6,5625 mg/mn

EPREUVE DE CHARGE EN LACTATE LE 7/4/70 (Age = 20 mois)

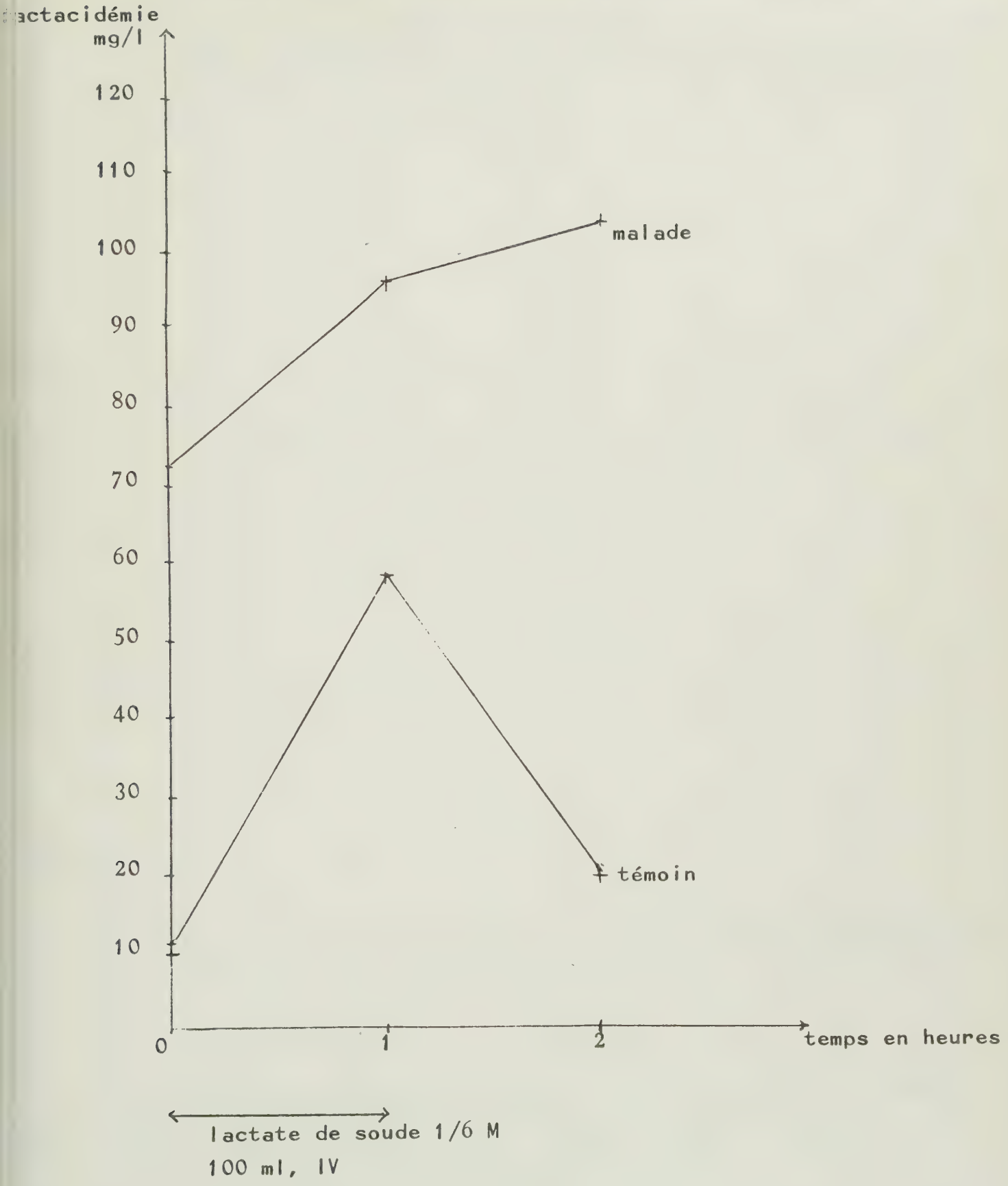
Perfusion I.V. de 100 ml de lactate de soude 1/6 molaire, en 1 heure de temps.

	TEMOIN			MALADE		
TEMPS	H = 0	H = 1	H = 2	H = 0	H = 1	H = 2
Prélèvement	N°1	N°2	N°3	N°1	N°2	N°3
α Cetoglutarate	0,460	0,360	0,425	0,530	0,580	0,600
Pyruvate	0,855	0,840	1,05	2,14	2,28	2,16
Lactate	11,25	57	18	73	95,5	103
Rapport L/P	13	68	17	34,2	42	47,5
Malate	0,875	0,835	0,750	4,68	3,88	3,12
βOH butyrate	4,95	3,92	5,10	1,85	5,25	1,11
Acetoacétate	3,94	4,40	5,25	2,66	3,94	3,86
Rapport βOH/ac.ac	1,25	0,89	0,97	0,7	1,33	0,29

Résultats exprimés en mg/100 ml de sang.

EPREUVE DE CHARGE EN LACTATE (7/4/70) (Age = 20 mois)

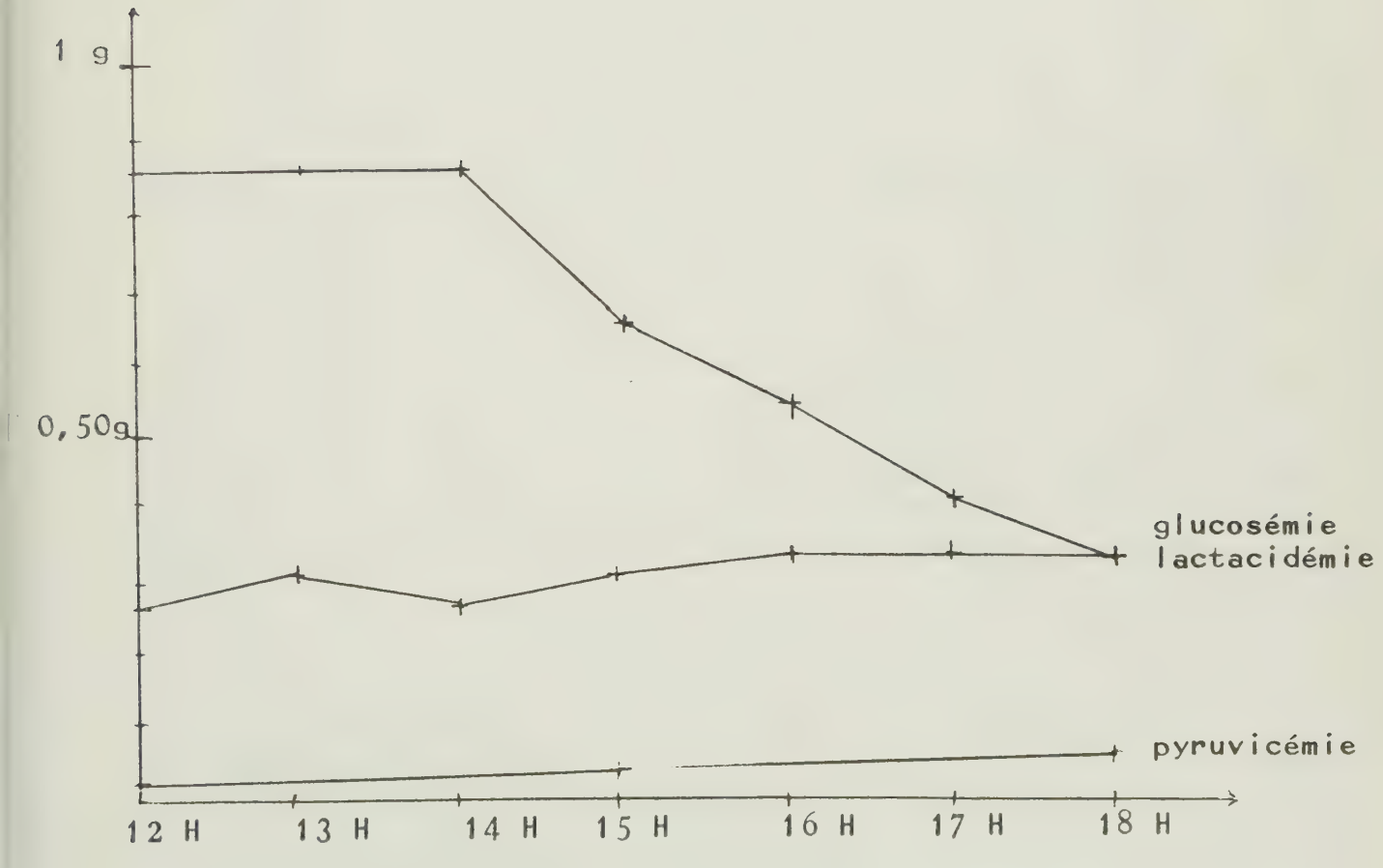
Perfusion IV de 100 ml de lactate de soude 1/6 M, en 1 heure.



EPREUVE DE JEUNE LE 10/2/70 (Age = 18 mois)

Jeune de 18 heures

Temps	Glucose g/l	Acide lactique mg/l	Acide pyruvique mg/l
12 H	0,86	267	20
13 H	0,86	302	/
14 H	0,86	267	/
15 H	0,65	302	26
16 H	0,55	330	/
17 H	0,40	330	/
18 H	0,33	330	30

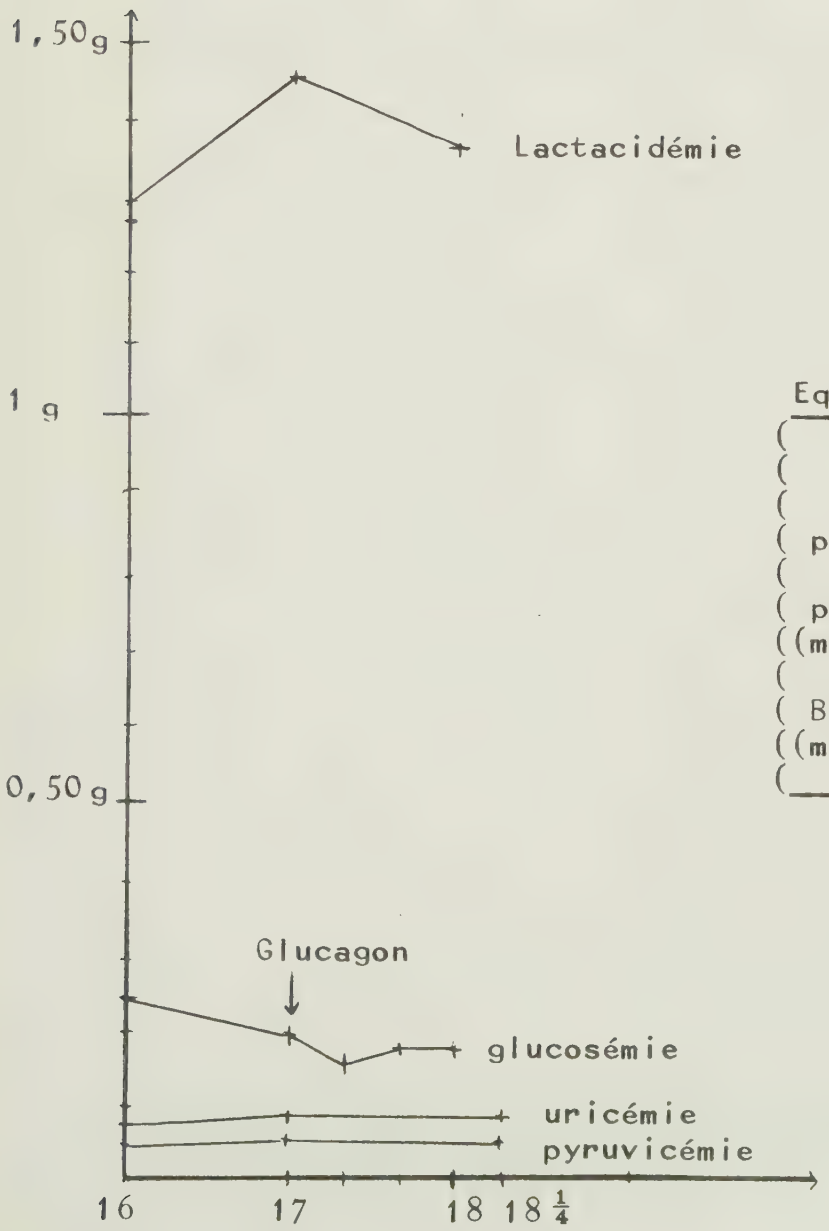


EPREUVE DE JEUNE LE 8/3/72 (Age = 3 ans 6 mois)

Jeune de 17 heures

Temps	Glucose g/l	Acide lactique mg/l	Acide pyruvique mg/l	Acide urique mg/l
16 H	0,25	1270	49	74
17 H	0,20	1450	56	84
17 H20mn	0,16	/	/	/
17 H40mn	0,18	/	/	/
18 H	0,18	/	/	/
18 H15mn	/	1360	47	80

ucagon
mg, IM →



Equilibre acido-basique

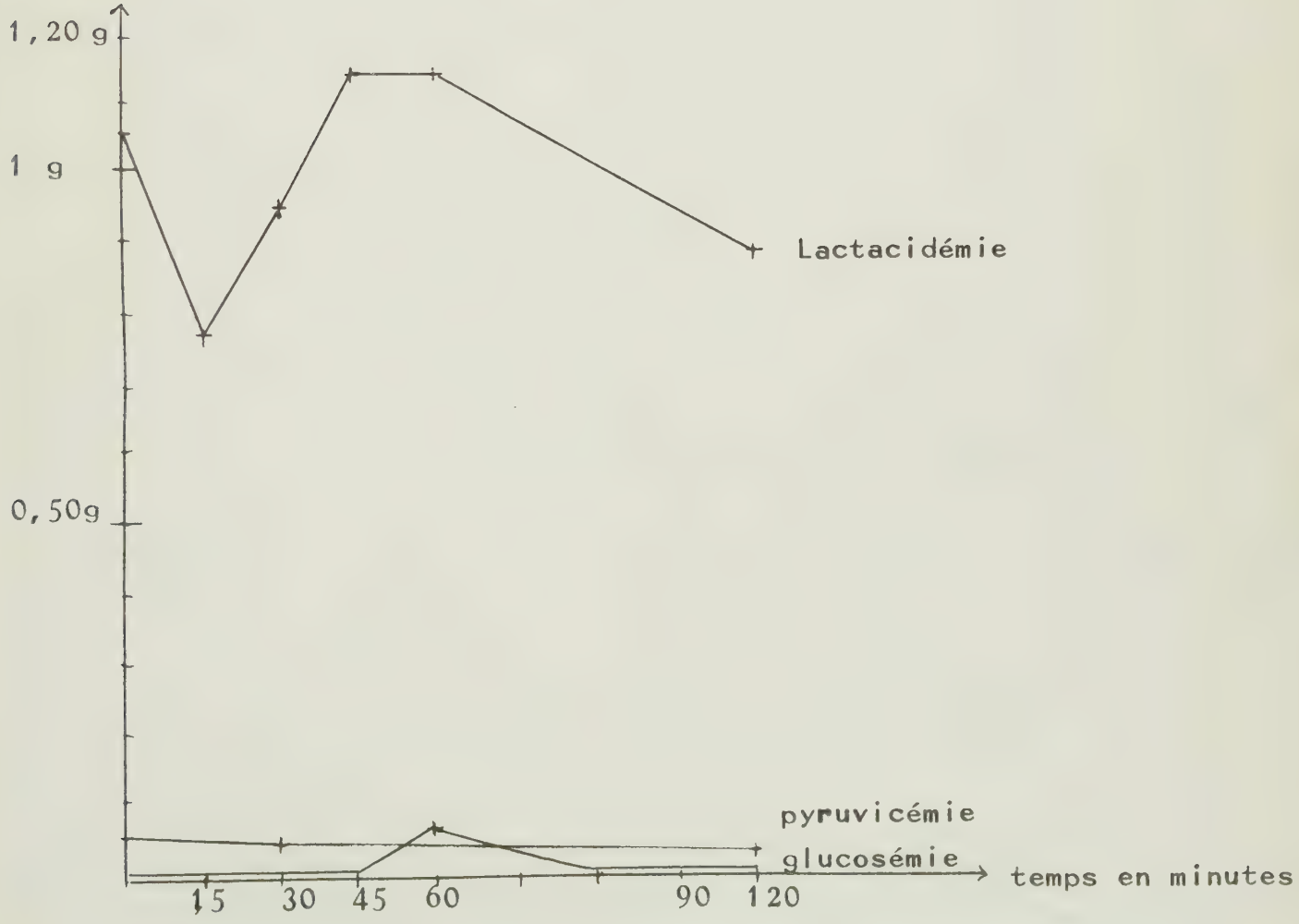
	à H=16	à H=18 ¼
pH	7,22	7,06
pCO2 (mmHg)	22	21
B.E. (mEq/l)	- 18	> - 22

EPREUVE AU GLUCAGON LE 17/12/69 (Age = 16 mois)

après 14 heures de jeune

Glucagon = 0,55 mg, IM

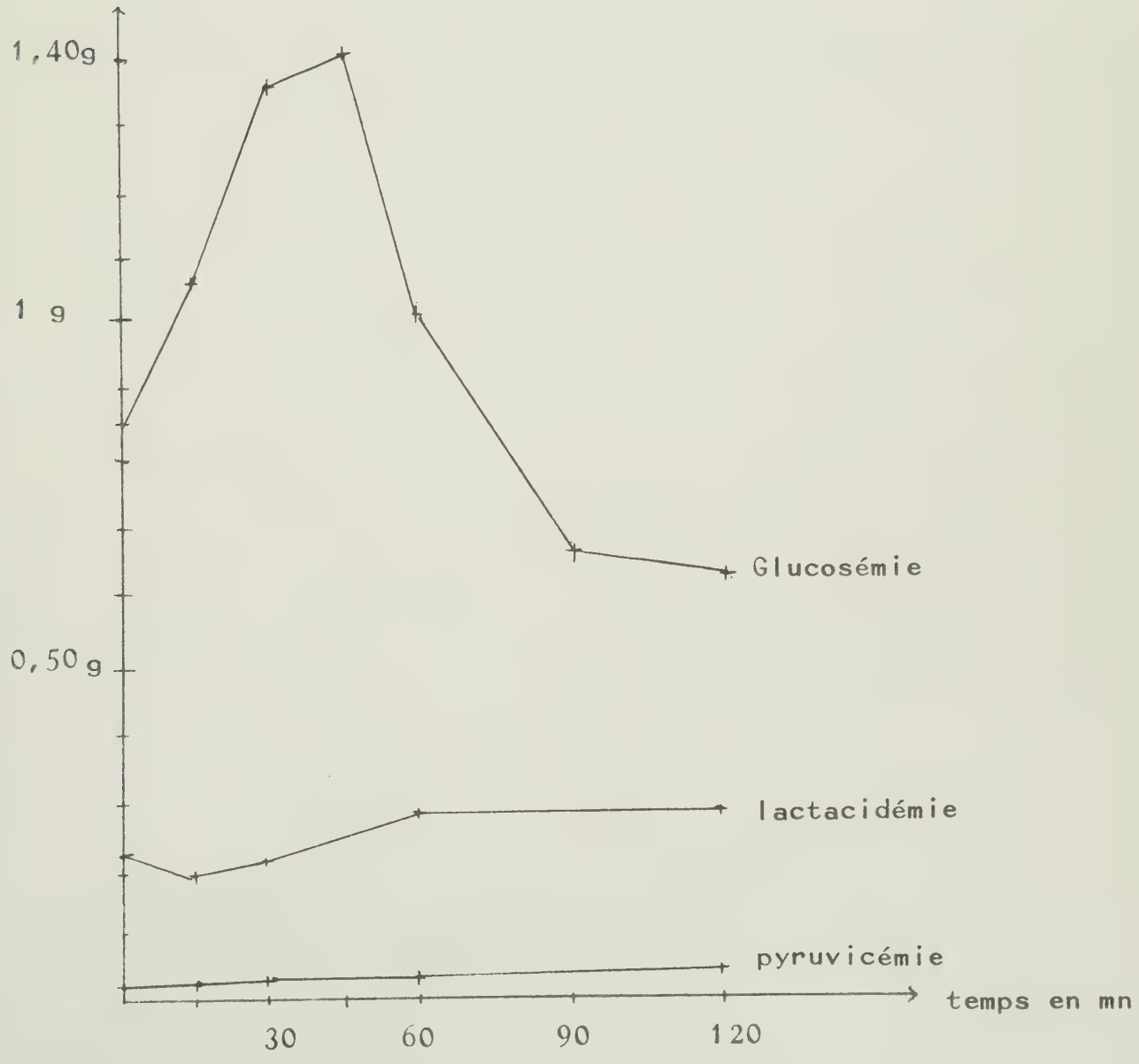
Temps	Glucose g/l	Acide lactique mg/l	Acide pyruvique mg/l
Glucagon → 0,55 mg, IM 0	0	1066, 5	55
15 mn	0	782	/
30 mn	0	942	47
45 mn	0	1137,5	/
60 mn	0,06	1137,5	/
90 mn	0	/	/
120 mn	0	889	31



EPREUVE AU GLUCAGON LE 13/1/70 (Age = 17 mois)

Glucagon = 0,56 mg, IM

Temps	Glucose g/l	Acide lactique mg/l	Acide pyruvique mg/l
0 (Glucagon 0,56 mg, IM →)	0,85	225	15
15 mn	1,06	200	/
30 mn	1,35	207	16
45 mn	1,40	/	/
60 mn	1	272,5	16
90 mn	0,65	/	/
120 mn	0,62	270	18



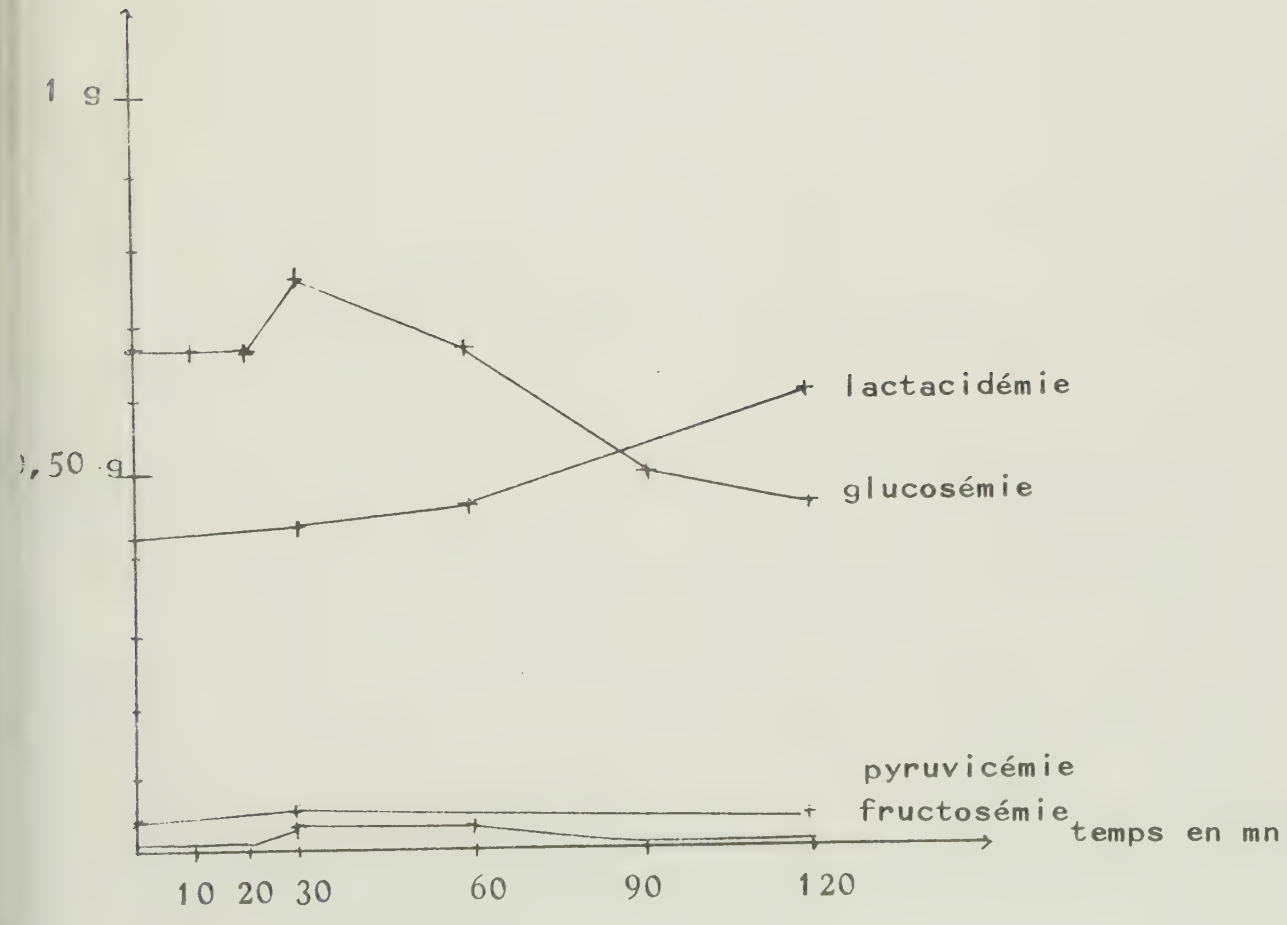
CHARGE EN FRUCTOSE LE 26/1/70 (Age = 17 mois)

0,50 g/kg de fructose, per os

Poids = 10 kg

Temps	Glucose g/l	Fructose g/l	Acide lactique mg/l	Acide pyruvique mg/l
0	0,66	0	415	20
10 mn	0,66	0	/	/
20 mn	0,66	0	/	/
30 mn	0,75	< 0,10	420	23
60 mn	0,66	< 0,10	445	/
90 mn	0,50	0	/	/
120 mn	0,45	0	605	26

g de fructose →

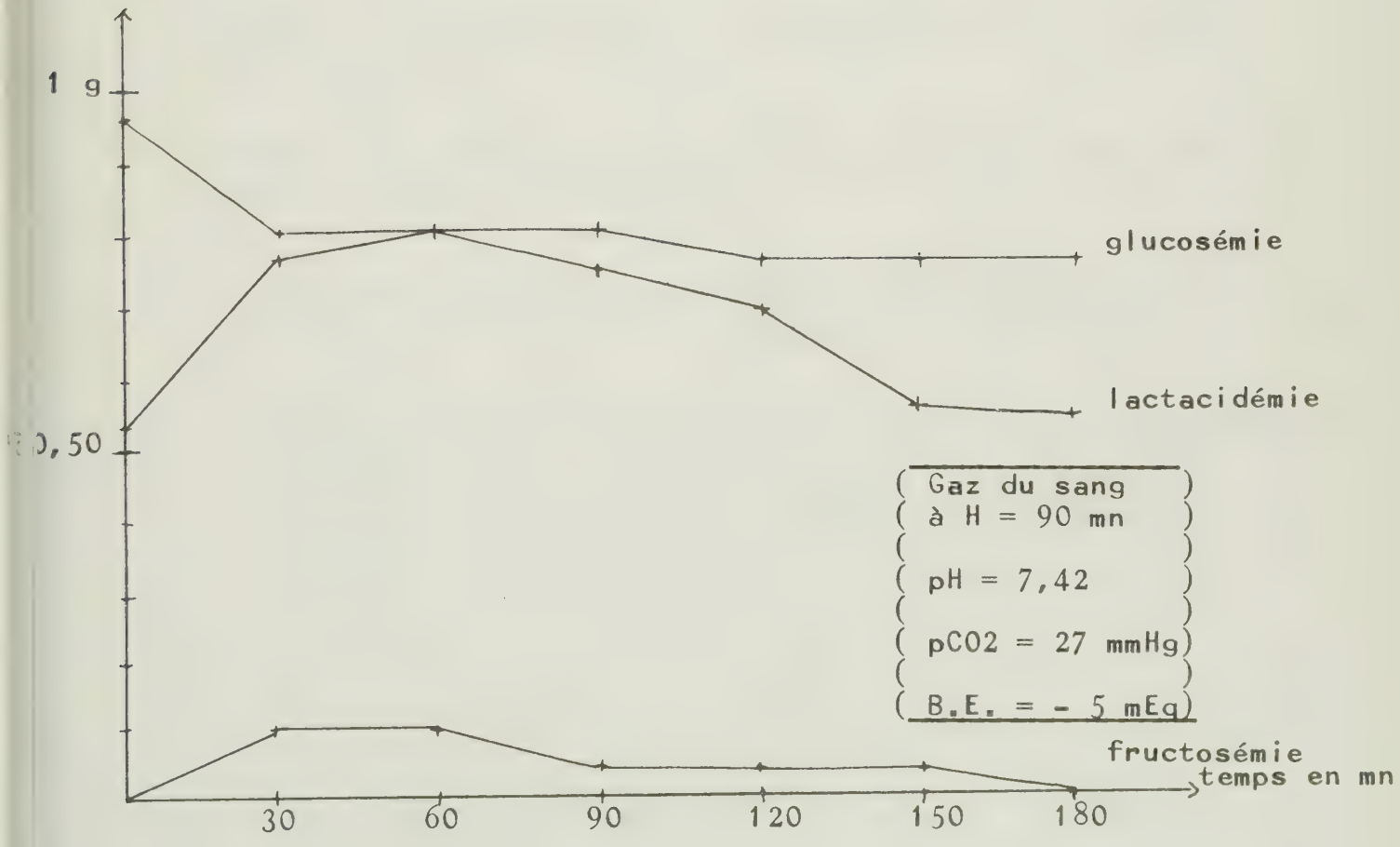


CHARGE EN FRUCTOSE LE 13/3/72 (Age = 3 ans et demi)

1 g/kg de fructose, per os

Poids = 17 kg

Temps	Glucose g/l	Fructose g/l	Corps réducteurs totaux g/l	Acide lactique mg/l
0 → g de fructose	0,96	0	1	530
30 mn	0,80	0,10	0,92	780
60 mn	0,80	0,10	0,92	800
90 mn	0,80	< 0,05	0,96	750
120 mn	0,76	< 0,05	0,88	700
150 mn	0,76	< 0,05	0,88	560
180 mn	0,75	0	0,88	540



CHRONOLOGIE DES PRINCIPALES EXPLORATIONS

FONCTIONNELLES

I - Epreuve au glucagon n°1, le 17/12/69
après jeune de 14 heures, injection intramusculaire de 0,55 mg de glucagon

II - Epreuve au glucagon n° 2, le 13/1/70
injection intramusculaire de 0,56 mg de glucagon

III - Epreuve de charge en fructose n°1, le 16/1/70
ingestion de 0,50 g/kg de fructose

IV - Epreuve de jeune n°1, le 10/2/70
Jeune de 18 heures

V - Dosage n° 1 des substrats du cycle de Krebs et de l'acide lactique sanguin et urinaire le 19/3/70

VI - Dosage des substrats intermédiaires de la glycolyse des globules rouges, le 23/3/70

VII - Dosage des enzymes de la glycolyse des globules rouges (y compris la lacticodeshydrogenase) le 23/3/70

VIII - Dosage n° 1 des pyridine nucléotides des globules rouges, le 23/3/70
Les dosages VI, VII et VIII ont été faits sur du sang veineux.

IX - Dosage n° 2 des substrats du cycle de Krebs et de l'acide lactique sanguin et urinaire le 7/4/70 au cours d'une crise spontanée (glycémie = 0,30 g/l)

X - Dosage n° 2 des pyridine nucléotides des globules rouges, le 9/4/70
Ce dosage a été fait sur du sang capillaire.

XI - Epreuve de charge en lactate le 14/5/70
Perfusion intra-veineuse de 100 ml de lactate de soude 1/6 molaire en 1 heure de temps.

XII - Dosage de l'acide lactique dans le sang artériel et le sang veineux, le 22/5/70
Les prélèvements ont été faits dans l'artère et la veine fémorales

XIII - Glycolyse des globules rouges, le 15/6/70

XIV - Epreuve de jeune n° 2, le 8/3/72
jeune de 17 heures

XV - Epreuve de charge en fructose n° 2, le 13/3/72
ingestion de 1 g/kg de fructose.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU FOIE

Deux biopsies hépatiques ont été faites.

I - La première est une biopsie à l'aiguille, faite à l'âge de 17 mois (16/1/70).

L'examen en microscopie optique montre :
- une surcharge lipidique des hépatocytes, prédominant dans les régions périportales.
- l'absence de surcharge glycogénique.

Compte rendu (Docteur R. HABIB)

"Le petit fragment de parenchyme prélevé permet d'examiner un foie de structure normale.

On y observe une surcharge lipidique des hépatocytes, discrète, sous forme de micro-vacuoles, dans la région centro-lobulaire, plus importante dans les régions péri-portales où elle réalise de grosses vacuoles refoulant le noyau en périphérie.

Il n'a pas été constaté de surcharge glycogénique. On note une très discrète fibrose à point de départ portal.

Conclusion :
- il n'existe pas de surcharge glycogénique des espaces portes
- surcharge lipidique prédominant dens les hépatocytes péri-portaux."

II - La deuxième est la biopsie chirurgicale, faite à l'âge de 3 ans et demi (15/3/72) pour réaliser l'étude enzymatique :

L'examen microscopique optique montre :
- une surcharge lipidique modérée des hépatocytes périportaux
- une surcharge glycogénique diffuse mais modérée.

Compte-rendu (Docteur R. HABIB)

"Le fragment de foie examiné est assez volumineux puisqu'il comporte une dizaine d'espaces portes. Les travées cellulaires hépatiques ont une disposition normale mais sont constituées de cellules dont la taille est modérément augmentée. Ces cellules ont des noyaux normaux, par contre leur cytoplasme, très clair sur les colorations trichromiques, est violemment coloré par le P.A.S. Certains hépatocytes, en général situés autour des espaces portes ont en outre une surcharge lipidique de leur cytoplasme sous forme d'une grosse vacuole optiquement vide qui refoule le noyau en périphérie. Les cellules de Kuppfer sont normales. Les espaces portes sont normaux.

Conclusion :

1) surcharge glycogénique diffuse mais modérée des hépatocytes
2) très discrète surcharge lipidique des hépatocytes péri-portaux.
3) par rapport au premier prélèvement la stéatose a beaucoup regressé, tandis qu'apparaissait la surcharge glycogénique.

Au total : l'aspect anatomo-pathologique s'est modifié d'une biopsie hépatique à l'autre. La stéatose qui était l'élément majeur sur la première biopsie, a regressé et est associée à une surcharge glycogénique sur la deuxième biopsie.

ETUDE ENZYMATIQUE DU FOIE

I - MATERIEL

a) foie du malade

Le 15/3/72 par biopsie chirurgicale, ont été prélevés 2 fragments hépatiques de 100 mg environ chacun, qui ont été placés dans des flacons secs propres et capsulés, puis transportés au laboratoire dans de la neige carbonique. Au laboratoire les 2 flacons ont été stockés au congélateur (à moins 20 degrés) jusqu'au moment de leur traitement.

Le premier fragment a été traité le 16/3/72, c'est-à-dire le lendemain du prélèvement et le deuxième fragment le 22/3/72 c'est à dire une semaine après le prélèvement. L'extrait hépatique est fait avec 10 volumes de milieu d'extraction dans un POTTER, congelé, lyophilisé à sec et repris par un volume d'eau égal au volume initial. C'est sur cet extrait hépatique que seront dosées les activités enzymatiques PC, PEPCK et F16P.

b) foies des témoins

Les témoins étaient des fragments hépatiques prélevés immédiatement post-mortem (chez des malades décédés d'affections extra-hépatiques) et conservés au congélateur jusqu'au moment de leur traitement. Il s'agissait uniquement de foies de nourrissons et d'enfants. Certains fragments hépatiques étaient stockés depuis plus de 6 mois (la durée du stockage au congélateur a semblé diminuer l'activité de la PC). Le traitement a été fait le même jour et avec les mêmes réactifs que le foie du malade.

II - METHODES

PC et PEPCK sont dosées par méthode radio-isotopique (appareil à scintillation liquide TRICARB-PACKARD).

a) Dosage de la PC

On met à incuber du pyruvate, du bicarbonate radioactif et de l'ATP. Ces substances sont transformées par la PC en oxaloacétate (marqué) et ADP, en présence d'acetylcoenzyme A et d'ion magnésium. Au bout de 10 minutes, on arrête la réaction en ajoutant de l'acide perchlorique qui déplace le bicarbonate marqué non consommé. On mesure ensuite la radioactivité restante, qui est celle de l'oxalo-acétate synthétisé.

b) Dosage de la PEPCK

Le principe du dosage est analogue à celui de la PC. On met à incuber du phospho-enol-pyruvate, du bicarbonate marqué et de l'inosine diphosphate. La PEPCK transforme ces substances en oxaloacétate et inosine triphosphate. On rajoute une malate deshydrogenase et du NAD H , pour transformer de façon irréversible, l'oxalo-acétate formé en malate. On arrête la réaction avec l'acide perchlorique. On dose la radioactivité restante.

La F16P est dosée par méthode photometrique (photomètre EPPENDORF).

c) Dosage de la F16P

On met dans une cuve de 1 cm de trajet optique, du tampon tri-éthanolamine, de l'EDTA, du chlorure de magnésium, du NADP, du fructose di phosphate - ces substances en molarité déterminée -, de la phospho hexo-isomériase, de la glucose 6 phosphate deshydrogénase - ces substances en excès - et l'extrait hépatique à doser.
La F16P de l'extrait à doser transforme le fructose 6 phosphate en

glucose 6 phosphate. La glucose 6 phosphate déshydrogénase transforme le glucose 6 phosphate en 6phosphogluconate, en même temps que le NADP est réduit en NADPH . La quantité de NADPH formée est mesurée à 366 nanometres. C'est elle qui rend compte de l'activité fructose 1-6 diphosphatasique de l'extrait hépatique.

III - RESULTATS

Les résultats sont exprimés en unités par gramme de foie.

	foie malade		foies témoins			
	dosage du 15/3	dosage du 22/3				
PC	3,70	0,75	5,83	1,84	1,35	1,11
PEPCK	23	24	12	13	12	13
F16P	< 0,01	0,09	2,0	2,25	1,84	
			1,62	1,50	2,12	
			2,43	5,9	2,4	

L'activité F16P est la première fois inférieure au centième des activités témoins et la deuxième fois inférieure au quinzième des activités témoins.

Les activités PC et PEPCK sont normales. Il est à noter que l'activité PC diminue avec le temps de stockage au congélateur.

Afin d'éliminer l'intervention d'un inhibiteur dans l'effondrement de l'activité F16P, on a rajouté dans la cuve où venait de s'effectuer le dosage, un extrait hépatique provenant d'un sujet normal et dans ces conditions, on a obtenu une activité enzymatique normale.

Il existe donc un déficit en F16P hépatique.

PRINCIPES DES DOSAGES DE LA PC, PEPCK

Dosages radioisotopiques (appareil à scintillation liquide TRICARB PACKARD)

I - P.C.

$$\text{Pyruvate} + * CO_3H^- + \text{ATP} \xrightarrow[\substack{\text{P.C.}\\ \text{Acétyl COA}\\ \text{Mg ++}}]{} \text{Oxaloacétate} + \text{ADP}$$

II - PEPCK

$$\text{Phospho enolpyruvate} + * CO_3H^- + \text{IDP} \xrightarrow[\text{PEPCK}]{} \text{Oxaloacétate} + \text{ITP}$$

$$\text{Oxaloacétate} + \text{NAD H} \xrightarrow[\text{malate deshydrogénase}]{} \text{malate} + \text{NAD}$$

DOSAGE DE LA F16P

Dosage photométrique (appareil EPPENDORF)

PRINCIPE

Fructose diphosphate $\xrightarrow[\text{F16P}]{}$ Fructose 6 phosphate

Fructose 6 phosphate $\xrightarrow[\text{Phospho hexo isomérase}]{}$ Glucose 6 phosphate

Glucose 6 phosphate + NADP $\xrightarrow[\text{Glucose 6 phosphate déshydrogénase}]{}$ 6 phosphogluconate + NADPH

REACTIFS

	Concentrations finales en mM
tampon triéthanolamine	50
EDTA	5
$MgCl_2$	10
NADP	0,25
Fructose diphosphate	0,1
Phosphohexoisomérase	En excès
Glucose 6 phosphate deshydrogenase	En excès
Extrait hépatique à doser	

Volume total en cuve : 3 ml
Trajet optique de 1 cm
Dosage à 366 nanomètres.

HISTOIRE FAMILIALE

Sur le plan familial, deux points sont à retenir :

1) MiKaël, le frère cadet de Pascal, est vraisemblablement atteint de la même maladie. Son observation est résumée ci-dessous. Chez lui, le jeune et la charge en fructose (0,50 g/kg et 1 g/kg per os) provoquent une hypoglycémie. Il manque la confirmation du diagnostic par l'étude enzymatique d'une biopsie hépatique.

2) Le père et la mère des deux enfants ont des liens de consanguinité. En effet, un grand père du père et une grand mère de la mère étaient cousins germains. Ceci est représenté sur l'arbre généalogique.

RESUME DE L'OBSERVATION DE LOA.. Mikaël

Né le 21/10/70

Frère cadet de LOA.. Pascal.

1) Grossesse normale. Césarienne pour dystocie du bassin. Poids de naissance : 4150 g. Premier cri immédiat.

2) Détresse respiratoire débutant dans les premières heures de la vie. Hépatomégalie, hypotonie, et diminution des réflexes primaires.
Acidose métabolique : . pH : 7,07
. pCO2 : 45 mmHg
. B.D. : - 17 mEq/l
Glycémie < 0,50 g/l
Radiographie thoracique difficile à interpréter.
Liquide céphalo-rachidien normal.

Traitement par : sérum glucosé, bicarbonate de soude (17,5 mEq, IV, en 12 heures), Ampicilline, Oxygène.
Arrêt de l'apport de bicarbonate de soude au 5e jour de vie car pH = 7,43.

3) Au 9e jour de vie, infection néo-natale avec présence d'un bacille alcaligenes sur l' ombilic et dans le sang.
Traitement par : Ampicilline et Kanamycine remplacée par Gentamycine, pendant 10 jours. A cette occasion, survenue initiale d'une hypoglycémie (glycémie = 0,25 g/l) avec acidose métabolique (pH = 7,33 ; pCO2 = 22 ; B.E. = - 12 mEq/l) traitée par perfusion de sérum glucosé et de bicarbonate de soude.

4) Dans les 3 premiers mois de la vie : épisodes de diarrhée aigüe et anémie. C'est à la fin du 3e mois de vie que sont faites :
- une épreuve de jeune
- deux épreuves de charge en fructose.

5) De 3 mois à 18 mois : séjour au centre hélio-marin de Roscoff. 3 épisodes d'hypoglycémie avec acidose métabolique à 6 mois, 14 mois et 17 mois. A chaque épisode : vomissements puis pâleur, torpeur et polypnée ; augmentation de volume du foie ; dans les urines : corps cétoniques +++ et pH acide. Récupération en 12 heures par perfusion de sérum glucosé et de bicarbonate de soude.

Entre les crises : bon état général, croissance staturo-pondérale normale, développement intellectuel satisfaisant, foie de volume normal.

6) Régime : 6 repas par jour, suppression de fructose et du saccharose, 12 % de protides. Supplément de bicarbonate de soude (2 g/jour per os).

JEUNE (10.01.71) Dernier repas le 18 à 20 heures

Durée en heures	Glycémie	Acide lactique	Acide pyruvique
H : 14	0,66 g/l	8,90 mg %	0,20 mg %
H : 15	0,63	14,20	0,20
H : 16	0,63	17,80	0,40
H : 18	0,46	17,80	0,35
H : 20	0,32	33,20	0,60

FRUCTOSE 0,50 g/kg (22.01.71) : 2,50 g

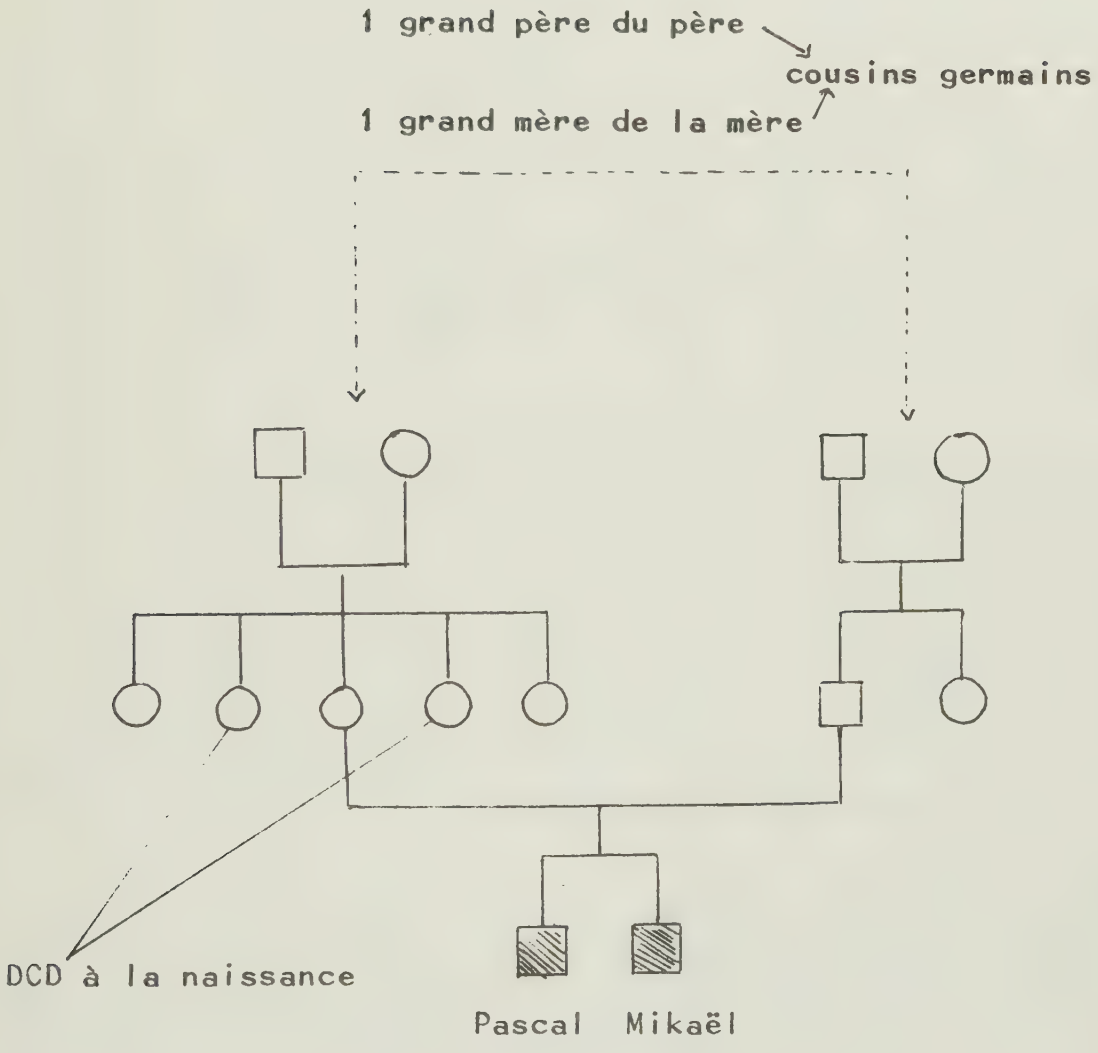
	Glycémie	Fructosémie	Acide lactique	Acide pyruvique
0 '	0,40 g/l	0 g/l	30,80 mg %	0,7 mg %
10 '	0,40	0	33,80	/
20 '	0,60	0,13	30,80	0,8
30 '	0,53	0,25	/	/
60 '	0,40	0,13	32,60	0,85
90 '	0,20	0,10	/	/
120 '	0,15	< 0,10	38,60	1

FRUCTOSE 1 g/kg (28.01.71)

	Glycémie	Fructosémie	Acide lactique	Acide pyruvique
0 '	0,85 g/l	0 g/l	14,5 mg %	0,4 mg %
10 '	0,80	0,10	23,75	/
20 '	0,70	0,25	26,80	/
30 '	0,55	0,25	26,80	0,8
60 '	0,40	0,20	23,75	/
90 '	0,30	< 0,10	23,75	/
120 '	0,20	< 0,10	17,80	0,8

En fin d'épreuve, malade pâle et fatigué .. 10 ml de sérum glucosé hypertonique par voie IV.

ARBRE GENEALOGIQUE



MESURES THERAPEUTIQUES

Le traitement des poussées d'acidose métabolique et d'hypoglycémie a nécessité l'injection intra-veineuse de bicarbonate de soude semi-molaire et la perfusion intra-veineuse de sérum glucosé à 10 p. 100. Pour conduire l'alcalinisation, des examens répétés de l'équilibre acido-basique ont été nécessaires. On a ainsi été amené à injecter de grosses quantités de bicarbonate de soude semi-molaire pour corriger l'acidose. Lors de la poussée déclenchée par la première épreuve au glucagon, il a fallu 115 mEq de CO_3HNa pour ramener le pH sanguin à la normale, en 24 heures.

En dehors des poussées, dans une première période on a institué un régime fractionné (6 repas par jour) et sucré au glucose, le fructose et le saccharose n'étant pas exclus de l'alimentation. On espérait prévenir les poussées, en réduisant les périodes de jeune (surtout le jeune de la nuit). On a ajouté un apport oral de bicarbonate de soude (jusqu'à 9 g par jour). Cela n'a pas empêché la répétition des poussées.

Un examen simple est apparu d'un grand intérêt pratique pour le dépistage des poussées, c'est la recherche de corps cétoniques dans l'urine. La présence d'une cétonurie est un signe d'alarme fidèle et précoce.

Depuis mars 1972, c'est à dire depuis que le déficit en F16P est identifié, l'enfant a un régime de 4 repas d'horaire normal, excluant le fructose et le saccharose et comportant 1,50 g/kg de protides et 20 % de lipides. Il reçoit un supplément oral de bicarbonate de soude (4 g/jour). Il n'y a actuellement aucun recul pour apprécier les effets de ce nouveau régime.

ANALYSE DES CAS PUBLIES DE DEFICIT EN F1-6P HEPATIQUE

A ce jour 5 cas de déficit en F16P hépatique ont été publiés.

I - OBSERVATION DE LESTER BAKER et ALBERT WINEGRAD (juillet 1970)

Une fille de 5 ans et demi fait depuis l'âge de 6 mois des poussées d'acidose métabolique et d'hypoglycémie déclenchées par le jeune.

Au cours de ces poussées, le pH sanguin descend en dessous de 7,15 et la glycémie en dessous de 0,10 g/l. Il existe une hépatomégalie. Le développement staturo-pondéral est normal pour l'âge. L'épreuve de jeune montre une tolérance au jeune pendant 18 heures. La glycémie chute au dessous de 0,10 g/l à la 21e heure, alors que les lactates atteignent 5,5 mEq/l. Les épreuves de charge en glucose et galactose sont normales. Par contre, les charges en fructose et en glycérol (ces deux substances étant données per os, à la dose de 1 g/kg, après un jeune de 12 heures) entraînent une acidose et une hypoglycémie. En période d'hypoglycémie, le glucagon est inefficace.

La biopsie hépatique à l'aiguille permet de faire une étude enzymatique : les activités des fructoses aldolases sont normales, l'activité de la F16P est nulle. L'enfant est mise à un régime sans fructose, ni sorbitol, ni saccharose. Un frère ainé est décédé à l'âge de 6 mois, vraisemblablement de la même maladie.

II - OBSERVATION DE PAGLIARA (décembre 1970)

Une fille de 8 mois a eu une acidose métabolique le premier jour de la vie et fait depuis son sevrage à l'âge de 6 mois, des épisodes d'hypoglycémie et d'acidose.

A l'examen clinique, on trouve seulement une hépatomégalie. Un jeune de 18 heures entraîne une chute de la glycémie et une montée des lactates. A ce moment, le glucagon est inefficace. Le fructose intra-veineux (0,25 g/kg), le glycerol et l'alanine provoquent hypoglycémie et hyperlactacidémie. L'étude enzymatique d'une biopsie hépatique montre un déficit isolé en F16P. Le nourrisson est mis à un régime pauvre en protides (5 % de la ration calorique), excluant le fructose et le saccharose.

III - OBSERVATION DE HULSMANN et FERNANDES (Novembre 1971)

Une fille est hospitalisée à l'âge de 6 semaines pour anorexie, vomissements, hypotonie et hépatomégalie. Elle décédera à l'âge de 6 mois dans une grande acidose lactique (lactate = 2,060 g/l, la veille du décès). Il n'y a pas d'hypoglycémie majeure, le jeune entraîne au bout de 11 heures une diminution modérée de la glycémie à 0,35 g/l et lors d'une épreuve au glucagon la glycémie est à 0,22 g/l. Les charges en glucose, galactose et fructose aggravent l'acidose lactique de départ mais ne modifient pas significativement la glycémie.

Une étude enzymatique faite sur des fragments hépatiques prélevés 20 minutes après le décès révèle un déficit total et isolé en F16P. L'examen anatomo-pathologique montre une stéatose hépatique et une discrète inflammation

périportale. 2 soeurs aînées étaient décédées à 4 et 5 mois dans les mêmes circonstances.

IV - OBSERVATION DE SAUDUBRAY et COLLABORATEURS (Janvier 1971)

Il s'agit d'un garçon né de parents bien portants, non consanguins, par césarienne car deux soeurs aînées étaient décédées à la naissance dans un tableau d'acidose métabolique.

Après un intervalle libre de 24 heures, apparaît chez lui une acidose métabolique majeure (pH = 7,15) avec acidose lactique (acide lactique = 650 mg/l) et hypoglycémie. Ces troubles rétrocèdent en 5 jours, grâce à une perfusion de sérum glucosé et une alcalinisation avec du bicarbonate de soude intra-veineux. A l'âge de 2 mois, tous les examens biologiques sont normaux, mais à 6 mois on constate l'apparition d'un gros foie de stéatose, une hyperlactacidémie permanente (entre 350 et 900 mg/l) et une hypoglycémie à jeun (0,15 g/l après 14 heures de jeune).

Les explorations fonctionnelles sont faites après 12 heures de jeune. L'hyperglycémie provoquée par voie orale, la charge en galactose, l'injection de glucagon entraînent des réponses normales. La charge intra-veineuse en lactate provoque une hyperlactacidémie persistant à 600 mg/l à la fin de la 3e heure, sans montée de la glycémie. La charge en alanine n'entraîne aucune réponse glycémique. La charge orale en fructose déclenche une hypoglycémie profonde, une hyperlactacidémie, une acidose métabolique et une hypophosphatémie.

L'étude enzymatique d'une biopsie hépatique montre une activité nulle de la F16P alors que la G6P et les fructose-aldolases sont élevées et que la phosphorylase hépatique et l'amylo 1-6 glucosidase sont à la limite inférieure de la normale.

L'enfant est mis au régime sans fructose à l'âge de 1 an .

Depuis, il n'a pas refait de poussées d'acidose et d'hypoglycémie. Le volume du foie a diminué. La lactacidémie est devenue subnormale et la glycémie est normale. L'enfant a actuellement 2 ans et demi. Il va bien et son développement psycho-moteur est normal.

V - OBSERVATION DE BAERLOCHER (décembre 1971)

Un garçon est hospitalisé au 4e jour de vie pour un ictère grave (bilirubine à 350 mg/l), rapporté à une incompatibilité sanguine ABO, qui nécessite 2 transfusions d'échange.

Deux soeurs aînées étaient décédées l'une à 24 jours de vie et l'autre à l'âge de 4 jours dans une grande acidose métabolique. Au décours de la deuxième transfusion d'échange, le malade fait une acidose métabolique récidivante, sans hypoglycémie, corrigée par un apport intra-veineux de bicarbonate de soude. Tout va bien jusqu'à l'âge de 14 mois.

A 14 mois, à l'occasion d'une "bronchite" on constate une hépatomégalie et survient une poussée d'acidose lactique (acide lactique = 350 mg/l) une hypoglycémie

(glucose = 0,06 g/l) et une hyponatrémie. Une assistance ventilatoire est nécessaire pendant plusieurs jours.

A 18 mois, l'enfant est mis à un régime sans fructose ni saccharose et pauvre en lipides. Il est exploré entre 18 et 22 mois. Sa croissance staturo-pondérale et son développement psycho-moteur sont alors normaux. Il existe une hépatomégalie. A L'état basal il n'y a pas d'hypoglycémie mais une acidose lactique, une augmentation des NEFA et des taux d'alanine parfois élevés. Une biopsie chirurgicale du foie montre une stéatose en microscopie optique, une vacuolisation du reticulum endo-plasmique, de nombreuses inclusions lipidiques et un glycogène normal, en microscopie électronique. Il n'y a pas d'activité F16P dans le foie (et l'existence d'un inhibiteur est exclue).

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée et au glucagon donnent une réponse glycémique normale. Après 22 heures de jeune la glycémie chute à 0,13 g/l et l'acide lactique dépasse 600 mg/l. Le glucagon est alors inefficace. 60 minutes après l'ingestion de 1 g/kg de fructose, le glucose sanguin est inférieur à 0,40 g/l, la lactacidémie atteint 748 mg/l, il existe une acidose métabolique compensée et une hypophosphatémie. Le glycérol et la dihydroxyacetone entraînent une hypoglycémie modérée et une acidose.

A ces 5 observations, nous joindrons une observation recueillie dans le service du Professeur MATHIEU, et explorée dans le service du Professeur ALAGILLE.

VI - OBSERVATION DE MATHIEU, ALAGILLE et COLLABORATEURS

Une fille de 20 mois est hospitalisée à l'USI du service du Professeur MATHIEU pour un coma avec collapsus cardiovasculaire et acidose métabolique majeure.

Dans ses antécédents on note une hypoglycémie à 0,10 g à 24 heures de vie (poids de naissance : 3050 g) et un épisode de somnolence un matin à jeûn, à l'âge de 13 mois. Le coma actuel s'est constitué progressivement après une période de 48 heures marquée par des troubles du caractère et des vomissements. Il s'accompagne de déshydratation, collapsus cardio-vasculaire, polypnée et hépatomégalie.

Sur le plan biologique, la glycémie est à 0,19 g/l et la réserve alcaline à 10 volumes, et il existe une cétonurie importante.

Après l'injection intra-veineuse de 75 mEq de bicarbonate de soude, le pH reste à 6,77 avec une pCO2 à 20 mmHg et un B.E. > - 30 mEq/l ; il existe une cétose sanguine et urinaire, le pH urinaire est à 6.

Après 200 mEq de bicarbonate de soude, le pH est à 7,23 ; la pCO2 à 8 mmHg et le B.E. à - 23 mEq/l. Il faut injecter en 12 heures, 275 mEq de bicarbonate de soude pour ramener le pH à la normale. L'acide lactique dosé à ce moment est à 105 mg/100 ml de sang.

Dans les deux mois suivants, deux épisodes d'acidose métabolique avec hypoglycémie se produisent. L'enfant est explorée dans le service du Professeur ALAGILLE entre 19 mois et 25 mois et demi. Son développement psychomoteur et sa croissance staturo-pondérale sont satisfaisants . Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord chondrocostal. Le bilan hépatique et le complexe prothrombique sont normaux. Toutes les explorations sont faites en régime normal,

fractionné en 6 repas de 6 à 24 heures.

- Epreuve au glucagon IV, 1,5 mg 1 heure après un repas.
  La glucosémie vraie passe de 0,96 g/l à 1,44 g/l en 60 minutes
  La lactacidémie passe de 512 à 288 mg pendant le même temps.

- Charge en glucose IV, 1 g/kg, 4 heures après un repas.
  Le glucose vrai passe de 0,83 à 4,32 g/l en 5 minutes, puis redescend à 0,70 g/l en 120 minutes.

- Charge en fructose IV, 0,2 g/kg, 1 H 40 mn après un repas.
  Le glucose vrai descend de 0,66 à 0,54 g/l en 15 minutes, puis remonte à 0,72 g/l à la 60e minute.
  Aux mêmes temps, la lactacidémie est à 476, 535 et 347 mg/l
  La pyruvicémie passe de 16,4 à 18,6 mg/l en 30 minutes.

- Charge en fructose IV, 1 g/kg 4 heures après 1 repas.
  Le glucose vrai descend de 0,67 à 0,37 à la 15e minute puis 0,30 g/l à la 60e minute et remonte à 0,83 g/l à 120 minutes.
  La lactacidémie passe de 502 à 618 mg/l à la 60e minute et à 564 mg/l à la 120 e minute.
  La fructosémie s'élève à 1,29 g/l à la 5e minute et disparaît complètement à la 60e minute.

- Charge en fructose IV, 0,50 g/kg, 4 heures après un repas, en injectant du glucagon par voie IV à 30 minutes.
  Le glucose vrai descend de 0,63 à 0,12 g/l à 30 minutes.
  0,1 mg/kg de glucagon sont injectés par voie IV à ce moment.

20 minutes plus tard la glucosémie est à 0,18 g/l.
L'épreuve est interrompue.
L'acide lactique passe de 406 mg/l à 670 mg/l à 15 mn et 600 mg/l à 60 minutes.
La fructosémie culmine à 0,43 g/l à 5 minutes et s'annule à 30 minutes.
La phosphorémie passe de 44 à 37 mg/l à 15 minutes.
L'uricémie passe de 31 à 84 mg/l à 15 minutes.

- Charge en glycerol per os, 0,50 g/kg
  Le glucose vrai descend de 0,60 à 0,42 à 30 minutes et remonte à 0,78 à 120 minutes.
  La lactacidémie monte progressivement de 186 à 406 mg/l à 120 minutes.

- Charge en alanine per os, 55 mg/kg.
  Le glucose vrai s'abaisse de 0,71 à 0,63 g/l à 60 minutes et reste à cette valeur à 180 minutes.
  La lactacidémie monte de 340 à 484 mg/l à 60 minutes et est à 429 mg/l en fin d'épreuve.

Deux biopsies hépatiques ont été faites et montrent toutes les deux une stéatose importante, à laquelle s'associe une discrète fibrose sur la 2e biopsie.

Sur la première biopsie ont été étudiées les activités enzymatiques ; la F16P est à 20 % de la valeur normale et l'aldolase est à un taux normal.

L'enfant a été mise à un régime sans fructose.

OBSERVATIONS	SEXE	DEBUT	CAS FAMILIAUX	CONSANGUINITE	HEPATO-MEGALIE	TOLERANCE AU JEUNE	TOLERANCE AU FRUCTOSE		EVOLUTION	DEVELOPPEMENT		ANA-PATH HEPATIQUE	ACTIVITE F1-6P HEPATIQUE
							glycémie	lactacidémie		somatique	intellect		
BAKER WINEGRAD 1970		à 6 mois	1 ♂ DCD	0	+	20 H	↘		Vivant à 5 ans 1/2	N	N	Stéatose	0 %
PAGLIARA 1970		à J = 1	/	/	+	18 H	↘	↗	Vivant à 8 mois	/	/	1 Stéatose 2 Fibrose périportale	0 %
HULSMANN FERNANDES 1971		à 1 mois	2 ♀ DCD	+	+	11 H	=	=	Décédé à 6 mois	/	/	1 Stéatose 2 Inflammation périportale	0 et 1 %
SAUDUBRAY 1971	♂	à J = 3	2 ♀ DCD	0	+	14 H	↘	↗	Vivant à 2ans1/2	N	N	1 Stéatose 2 Fibrose débutante	0 %
BAERLOCHER 1971	♂	à J = 4	2 ♀ DCD	+	+	22 H	↘	↗	Vivant à 22 mois	N	N	Stéatose	0 %
MATHIEU ALAGILLE et coll.		à J = 1	0	0	+		↘	=	Vivant à 2 ans $\frac{1}{2}$	N	N	1 Stéatose 2 Fibrose discrète	20 %
Notre malade	♂	à J= 1	1 ♂ vivant	+	+	variable	=	=	Vivant à 3 ans $\frac{1}{2}$	N	N	Stéatose	0 et 6 %

PRINCIPAUX CARACTERES DU DEFICIT CONGENITAL EN F16P HEPATIQUE.

De la comparaison des 5 cas publiés et des 3 observations que nous avons recueilli, on peut essayer de dégager un certain nombre de caractères propres au déficit en F16P hépatique.

Fréquence :

Il s'agit d'une maladie rare mais récemment individualisée (1er cas en juillet 1970). On peut penser qu'on va assister à la découverte d'un nombre accru de cas, d'autant plus qu'il est vraisemblable qu'un certain nombre "d'acidoses lactiques récurrentes" sont en fait dues à un déficit en F16P.

Sexe :

Il y a 4 filles et 4 garçons. Si on tient compte des enfants atteints de la même maladie dans la fratrie (en excluant le cas de Pagliara où on n'a pas de renseignements sur la fratrie) on trouve 14 enfants atteints sur 26, dont 9 filles et 5 garçons. En éliminant les propositus , l'incidence de l'atteinte des membres de la fratrie est de 8 sur 20, soit 40 p 100.

Consanguinité :

Sur 7 familles, 3 fois les parents ont des liens de consanguinité, 3 fois les parents n'ont aucun lien

de consanguinité, 1 fois il n'y a pas de précision (Pagliara).

Age de début :

Le début est le plus souvent néo-natal. Il n'y a que deux débuts plus tardifs: le malade de Baker et Winegrad semble n'avoir fait une première poussée d'acidose métabolique et d'hypoglycémie qu'à l'âge de 6 mois, le malade de Hülsman et Fernandes a été hospitalisé à 6 semaines pour une autre raison. Dans tous les autres cas, la maladie a eu une expression néo-natale, après un intervalle libre variant de quelques heures à quatre jours.

Signes cliniques :

1) Un signe clinique est constamment retrouvé, c'est l'hépatomégalie. Cette hépatomégalie augmente de volume lors des poussées d'acidose et d'hypoglycémie, le foie est alors élastique, à bord inférieur mousse, indolore. A l'état basal, l'hépatomégalie est moins importante, parfois le volume du foie est normal. Cette hépatomégalie est isolée sur le plan clinique et sur le plan biologique. Seul le malade de Hülsmans a eu une hyperbilirubinémie.

2) il n'y a ni retard staturo-pondéral ni retard psycho-moteur

3) au cours des poussées surviennent une polypnée, des troubles de la conscience, parfois des convulsions et une hypotonie, qui sont liées à l'acidose métabolique et à l'hypoglycémie.

Signes biologiques :

Le signe majeur est une hyperlactacidémie. La lactacidémie est subnormale en dehors des poussées. Elle peut s'aggraver brutalement, atteignant ou dépassant 1 g/l. Elle entraîne alors une acidose métabolique décompensée (le pH peut descendre en dessous de 7) et s'associe à une hypoglycémie (la glycémie peut descendre en dessous de 0,10 g/l). L'acide pyruvique est aussi augmenté dans le sang et il existe une hyperlactacidurie. Le rapport lactate/pyruvate est égal ou supérieur à 10.

Epreuves fonctionnelles :

Le jeune et/ou une infection intercurrente déclenchent des poussées d'acidose et d'hypoglycémie. Mais sa tolérance est le plus souvent de 18 à 20 heures.

La charge en fructose qu'elle soit faite par voie orale ou par voie intra-veineuse provoque hyperlactacidémie, acidose métabolique et hypoglycémie. Deux malades toutefois n'ont pas fait d'hypoglycémie lors de la charge en fructose (LOA.. Pascal et le malade de Hülsmann et Fernandes). Au cours de la charge en fructose on peut noter une hyperuricémie et une hypophosphatémie transitoires.

Les charges en glycérol, dihydroxyacétone, alanine reproduisent plus ou moins les effets de la charge en fructose.

Le glucagon est inefficace à jeun, il est efficace à l'état basal.

Anatomo-pathologie du foie :

Le fait constant est l'existence d'une stéatose hépatique. Dans certains cas, on voit apparaître une fibrose discrète. Il n'y a pas de surcharge glycogénique. Il faut toutefois signaler que, la deuxième biopsie hépatique effectuée chez LOA.. Pascal a montré une augmentation modérée du glycogène hépatique.

Etude enzymatique :

L'étude enzymatique faite sur un extrait hépatique montre une activité nulle de la F16P. Ce déficit est toujours isolé. Seul le malade de Alagille et Mathieu a une activité partielle (20 %). Il serait intéressant d'étudier l'activité de la F16P chez les parents et les membres de la fratrie des malades. Dans un cas, l'activité de la F16P rénale a été étudiée chez le malade : elle était nulle (Hülsmann et Fernandes).

Traitement :

Le traitement des poussées d'acidose et d'hypoglycémie consiste en la perfusion de bicarbonate de soude semi-molaire et de sérum glucosé à 10 p 100. Il est souvent nécessaire d'injecter des quantités de l'ordre de 150 à 200 mEq de bicarbonate de soude en quelques heures pour obtenir une correction de l'acidose.

Le traitement préventif repose sur des mesures diététiques. Il faut éliminer le fructose et le saccharose de l'alimentation. De plus, la plupart des auteurs réduisent la ration de protides et la ration de lipides. Ainsi Pagliara a institué un régime comprenant 66 p 100 de glucides (sauf fructose et saccharose), 5 p 100 de protéines et 29 p 100 de graisses. Saudubray a mis son malade à un régime sans fructose, enrichi en glucose, ave c un apport en lipides de 20 à 25 % de la ration calorique et un apport de protides de 1,5 à 1,8 g/kg/jour. Depuis que l'enfant est à ce régime, il n'a pas refait de poussée.

Il semble utile d'augmenter le nombre des repas dans la journée, pour réduire au minimum le jeune de la nuit. L'apport oral systématique de bicarbonate de soude peut être discuté. La plupart des auteurs n'en donnent pas.

Evolution :

Lorsque la maladie est identifiée, les poussées d'acidose et d'hypoglycémie peuvent être dépistées et traitées précocément, sans que le pronostic vital soit mis en jeu. L'enfant vivant le plus âgé est le malade de Baker et Winegrad ; c'était une fille qui avait 5 ans et demi en juillet 1970.

Les décès à la période néo-natale ou dans les premiers mois de la vie chez les membres de la fratrie

s'expliquent au moins en partie par la méconnaissance du diagnostic et le retard au traitement.

Toutefois le malade de Hülsmann et Fernandes semble avoir présenté une acidose lactique sévère, d'évolution fatale, malgré le traitement mis en oeuvre.

PLACE NOSOLOGIQUE DU DEFICIT EN F16P HEPATIQUE

Il faut essayer de situer le déficit en F16P hépatique d'une part dans le cadre des "troubles de la néo-gluco-génèse" et d'autre part dans celui des "acidoses lactiques congénitales".

I - DEFICIT EN F16P HEPATIQUE ET TROUBLES DE LA NEOGLUCOGENESE

Lorsqu'on fait l'inventaire des voies métaboliques du glucose, on trouve au moins 7 voies : la phosphorylation du glucose, la déphosphorylation du glucose, la glycogénèse, la glycogénolyse, la glycolyse, le shunt des pentoses phosphates (voie accessoire de la glycolyse) et la néo-gluco-génèse. Le glucose 6 phosphate apparaît comme le point de rencontre de ces différentes voies. La possibilité d'une néoglucogénèse est propre au foie et aux reins. Les enzymes qui catalysent les réactions de la néo-gluco-génèse sont les mêmes que ceux de la glycolyse, sauf 3 enzymes qui interviennent aux étapes irréversibles de la néo-gluco-génèse: la PC, la PEPCK et la F16P. Il faut rapprocher de ces 3 enzymes la G6P qui intervient au cours de la déphosphorylation du glucose 6 phosphate.

La F16P hépatique, qui nous intéresse seule ici, catalyse de façon irréversible l'hydrolyse du fructose 1-6 diphosphate en fructose 6 phosphate et phosphate inorganique.

$$\text{Fructose 1-6 phosphate} + H_2O \xrightarrow[\text{F16P}]{} \text{fructose 6 phosphate} + Pi$$

Chez les mammifères on trouve cette enzyme dans le foie et les reins et c'est à partir du foie de lapin qu'elle a été isolée. Son poids moléculaire est de 127 000. On peut la diviser en 2 sous unités. Sa constante de MICHAELIS est de l'ordre de 10^{-6} M à pH 9,4, mais son pH optimum dépend de nombreux facteurs et peut varier de 6,5 à 9,5, c'est à dire de la neutralité à l'alcalinité. Elle reconnait comme cations activateurs, le manganèse Mn^{++} et le magnésium Mg^{++}. Son caractère allostérique a fait penser que c'était une pièce essentielle de la régulation de la néo-glucogénèse, mais on tend actuellement à diminuer son importance. L'AMP inhibe fortement son activité à pH voisin de la neutralité de même que le substrat à des concentrations supérieures à 0,1 millimole.

Un déficit en F16P bloque la transformation du fructose 1-6 phosphate en fructose 6 phosphate. Le bloc devient manifeste lorsque la néoglucogénèse est sollicitée, en situation de jeune. Il y a alors une accumulation de lactates et un "emballement" inefficace de la néo-glucogénèse à partir des lipides et de certains acides aminés, dont les stigmates sont l'augmentation des acides gras libres, des acides α cétoniques et l'apparition de corps cétoniques. De plus, et de façon permanente la cellule hépatique ne peut reprendre les lactates produits par les muscles, les globules rouges.. le seul exutoire étant pour les lactates le cycle de Krebs.

Jusqu'à présent le déficit en F16P hépatique est le seul déficit enzymatique connu de la néo-glucogénèse. Toutefois un déficit en PC est suspecté dans l'encéphalomyélopathie de LEIGH (HOMMES et collaborateurs). On n'a pas identifié de déficit en PEPCK. Le déficit en G6P occupe une place à part puisqu'il se trouve au niveau de la déphosphorylation du glucose.

Dans le cas du déficit en F16P on comprend aisément un certain nombre d'éléments biologiques : l'hyperlactacidémie, les poussées d'acidose métabolique et d'hypoglycémie déclenchées par le jeune, l'inefficacité du glucagon à jeun (puisque les réserves glycogéniques du foie sont alors épuisées), l'augmentation de l'hyperlactacidémie provoquée par les charges en fructose, glycérol, dehydroxyacétone ou alanine (puisque ces substances viennent se brancher sur la voie de la néo-glucogénèse en dessous du fructose diphosphate).

On s'explique mal par contre l'hypoglycémie déclenchée par les épreuves de charge. Si on considère la charge en fructose, 6 malades sur 8 font une hypoglycémie. Seuls le malade de Hülsmann et Fernandes et l'enfant LOA.. Pascal n'ont pas d'abaissement significatif de la glycémie. Se référant à l'intolérance congénitale au fructose et à des travaux expérimentaux sur la charge en fructose chez le rat et l'homme normal, Baerlocher et collaborateurs pensent que, par suite

de la transformation du fructose en fructose 1 phosphate, l'ATP et le phosphate inorganique disponibles diminuent. l'ATP est transformé en AMP qui est desaminé en IMP ou dephosphorylé en adénosine, l'acide urique en étant le terme. En même temps, du fait de la chute de l'ATP l'activité de la phosphorylase hépatique diminue et la glycogénolyse est moins rapide. On comprendrait ainsi l'hyperuricémie et l'hypophosphatémie transitoires au cours de la charge en fructose.

Existe-t-il un déficit simultané en F16P rénale ? Hülsmann et Fernandes ont trouvé chez leur malade une activité enzymatique nulle dans les reins. Baker et Winegrad n'ont pas mis en évidence d'anomalie fonctionnelle rénale en dehors d'une diminution relative de l'ammoniogènèse.

II - DEFICIT EN F16P HEPATIQUE ET ACIDOSES LACTIQUES CONGENITALES

Quand on considère les circonstances dans lesquelles a été évoqué le diagnostic de déficit en F16P, on trouve deux possibilités :
- une poussée d'acidose métabolique avec hypoglycémie
- un membre de la fratrie déjà atteint de la maladie

Hormis le cas de Mikaël, le frère de LOA.. Pascal, dans toutes les observations ce n'est qu'à la suite de poussées répétées que le diagnostic de F16P a été discuté avec les autres causes d'acidose lactique congénitale.

Très souvent la glycogénose de type I de CORI, par déficit en G6P a d'abord été envisagée. Ce trouble de la dephosphorylation du glucose 6 phosphate présente en effet de nombreuses similitudes avec le déficit en F16P. Il s'agit d'une maladie familiale, dont le début peut être néo-natal. Il existe une hyperlactacidémie, une hypoglycémie de jeune et des poussées d'acidose. L'hépatomégalie est constante, volumineuse. Mais, par différence avec le déficit en F16P, la tolérance au jeune est plus courte, le malade ne répond au glucagon ni à jeûn, ni quand il est alimenté. L'épreuve de charge en galactose provoque une hypoglycémie. Il existe une hyperlipidémie. A la biopsie hépatique on trouve une surcharge glycogénique du foie et on fait la preuve d'un déficit enzymatique en G6P.

L'intolérance au fructose peut donner une acidose métabolique néo-natale, mais celle-ci est en général modérée et contingente dans un tableau clinique qui comporte notamment une atteinte hépatique. A l'opposé, certaines intolérances congénitales au fructose peuvent n'être découvertes que chez l'enfant devant une hypoglycémie et une hépatomégalie. Le déficit en fructose aldolase est démontré par biopsie hépatique.

L'aglycogénose comporte une hyperlactacidémie, une hypoglycémie et une cétose. Le diagnostic évoqué est en général celui de glycogénose hépatique, mais

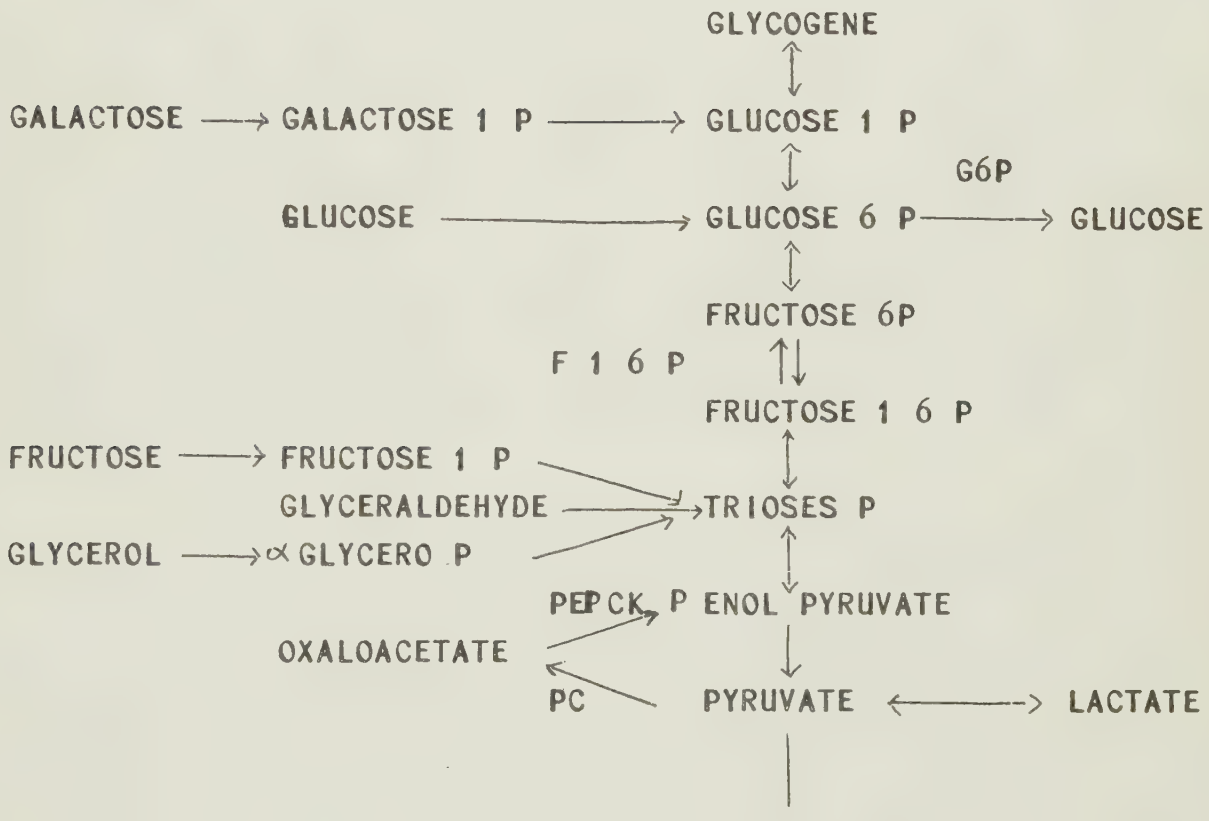
l'absence de glycogène hépatique et le déficit total en glycogène synthetase hépatique caractérisent l'aglycogénose.

Sous la dénomination d'acidose lactique congénitale ont été rapportées à ce jour une quinzaine d'observations où aucun déficit enzymatique spécifique n'a pu être prouvé. Il s'agit d'acidoses lactiques débutant à la naissance, permanentes et chroniques. Il n'y a pas d'hypoglycémie associée. La sémiologie clinique est avant tout neurologique. On ne trouve pas d'hépatomégalie. On voit se constituer un retard psychomoteur. Dans certains cas l'hyperlactacidémie s'atténue avec le temps. Très souvent l'évolution est léthale en quelques jours ou mois. L'étude des isoenzymes de la lactico-deshydrogenase, du taux de la glycolyse, des intermédiaires du cycle de Krebs donne des résultats variables suivant les observations. On peut penser qu'il s'agit d'un groupe hétérogène.

Dans une observation récente de Brunette et collaborateurs l'acidose lactique s'associe à une hyper α alaninémie et est thiamine dépendante.

VOIES METABOLIQUES ET ENZYMES DE LA NEO-GLUCO-GENESE

ET DE LA GLYCOLYSE.



CONCLUSIONS

L'association d'une acidose lactique et d'accès d'hypoglycémie constitue une entité bio-clinique dont l'incidence n'est pas exceptionnelle chez l'enfant.

Un certain nombre de causes sont actuellement identifiables : ce sont les déficits congénitaux des enzymes (irréversibles) de la gluco-néo-génèse. Le déficit le plus anciennement connu est l'absence de glucose-6-phosphatase hépatique (glycogénose de type I de Cori). En 1970, LESTER BAKER et A. WINEGRAD ont publié une observation d'hypoglycémie de jeûne avec acidose métabolique, liée à un déficit en fructose 1-6 diphosphatase (enzyme dont l'existence est connue depuis 1943). On peut penser que des déficits des autres enzymes irréversibles de la gluco-néo-génèse (pyruvate carboxylase et phospho-énol-pyruvate carboxy-kinase) seront à leur tour reconnus.

Le malade dont nous avons rapporté l'observation avait un déficit en fructose 1-6 diphosphatase. C'est à l'âge de 15 mois qu'il a fait une poussée d'acidose lactique et d'hypoglycémie qui a déclenché les investigations étiologiques mais on peut penser, sans pouvoir l'affirmer avec certitude que sa maladie a eu une expression néo-natale (épisode de polypnée néo-natale avec radiographie des poumons normale). La seule particularité clinique est l'existence d'une hépatomégalie dont le volume augmente lors des poussées. La croissance staturo-pondérale et le développement psycho-moteur sont satisfaisants. 17 heures de jeune font chuter la glycémie à 0,20 g/l et monter la lactacidémie à 145 mg/100 ml.

A ce moment le glucagon n'a pas d'effet sur la glycémie alors qu'il est efficace en dehors du jeûne. La charge en fructose (1 g/kg per os) est bien supportée. La biopsie hépatique montre une surcharge lipidique sans surcharge glycogénique. Une épreuve de charge en lactate (faite à l'âge de 20 mois) mettait en évidence l'incapacité du foie à reprendre les lactates pour les transformer en glucose. Un régime réduisant à 8 heures le jeûne de la nuit et un apport oral de bicarbonate de soude permettent d'éviter la répétition des accès d'acidose lactique et d'hypoglycémie

La preuve du déficit hépatique en fructose 1-6 diphosphatase est faite par l'étude de l'activité enzymatique d'un fragment de foie prélevé chirurgicalement, à l'âge de 3 ans et demi, et immédiatement congelé. A deux dosages successifs, l'activité de la fructose 1-6 diphosphatase hépatique du malade est de 1 pour 100 de l'activité des foies-témoins, alors que les activités des autres enzymes de la gluco-néo-génèse sont normales.

Les points particuliers de l'observation sont :

- la rapidité d'apparition des troubles au cours du jeune ;
- la bonne tolérance de la charge en fructose ;
- l'évolution favorable de la maladie jusqu'à présent ;
- l'atteinte probable d'un frère puiné.

Notre malade a en effet un frère puiné chez lequel on peut aussi suspecter un déficit en fructose 1-6 diphosphatase hépatique mais l'étude enzymatique n'a pas été faite chez lui jusqu'à présent. Les parents ont des liens de consanguinité. Dans les publications parues jusqu'à ce jour le déficit enzymatique est considéré comme une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique et récessif.

L'intérêt de la maladie réside dans sa reconnaissance précoce, ce qui est possible à la période néo-natale, car la réduction des périodes de jeûne (surtout le jeûne de la nuit) par un régime fractionné et l'alcalinisation par du bicarbonate de soude préviennent en grande partie la répétition des poussées d'acidose lactique et d'hypoglycémie. Le fructose doit être exclu de l'alimentation.

BIBLIOGRAPHIE

1) PONTREMOLI S. et GRAZIE.
"Gluco-neo-genesis"
Carbohydrate metabolism and its desorders
(edité par Dickens, Randle et Whelan) 1968, chapitre 8 du volume I.

2) BAKER L. et WINEGRAD A.I.
"Fasting hypoglycemia and metabolic acidosis associated with deficiency of hepatic fructose 1-6 diphosphatase activity". Lancet 1970, 2,13

3) PAGLIARA A.S.; KARL I.E. ; KEATING J. ; BROWN B. et KIPNIS D.M.
"Hepatic fructose 1-6 diphosphatase deficiency : a cause of lactic acidosis and hypoglycemia in infancy" (Abstract). J. lab. Clin. Med. 1970, 76, 1020

4) HULSMANN W.C. et FERNANDES J.
"A child with lactacidemia and fructose diphosphatase déficiency in the liver". Pediat. Res. 1971, 5, 633

5) BAERLOCHER K., GITZELMANN R. NUSSLI R. et DUMERMUTH G.
"Infantile lactic acidosis due to hereditary fructose 1-6 diphosphatase deficiency". Helv. paediat. acta. 1971 26, 489.

6) SAUDUBRAY J.M., PHAM HUU TRUNG, DREYFUS J.C., HENOC A., DE MENIBUS C. et MOZZICONACCI P.
"Acidose métabolique néo-natale, hyperlactacidémie, hypoglycémie de jeune et stéatose hépatique associées à une inactivité de la fructose 1-6 diphosphat se hépatique". Communication à la Société Française de Pédiatrie, séance du 19 janvier 1971.

7) SAUDUBRAY J.M. et BOISSE J.
"Les acidoses métaboliques de la période néo-natale en rapport avec une anomalie constitutionnelle du métabolisme". Journées parisiennes de pédiatrie 1971, 196

8) OLIVA P.B.
"Lactic acidosis"
Amer. J. Med. 1970, 48, 209

9) HARTMANN A.F., WOHLTMANN H.J., PUKERSON M.L et WESLEY M.E.
"Lactate metabolism. Studies of a child with a serious congenital deviation". J. Pediat. 1962, 61,165.

10) ISRAELS S., HAWORTH J.C., GOURLEY B. et FORD J.D.
"Chronic acidosis due to an error in lactate and pyruvate metabolism. Report of two cases". Pediatrics 1964, 34,346

11) ERIKSON R.J.
"familial infantile lactic acidoses". J. Pediat. 1965, 66,1004

12) WORSLEY H.E., BROOKFIELD R.W., ELWOOD J.S., NOBLE R.L. et TAYLORW H.
"Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two sibs"
Arch. Dis. Child. 1965, 40, 492

13) NORDIO S., DE PRA M., LAMEDICA G.M., TROVINI G.C.
""Iperlattacidemia idiopatica del lattante ?"
Minerva pediatrica 1963, 15, 1068

14) PEYTEL J., SALLE B., TOMMASI M., MATHIEU M., ANTENERI, ROSENBERG D. et MONNET P.
"Encéphalopathie et acidose lactique congénitale"
(A propos d'une observation anatomo-clinique)
Arch. Franc. Ped. 1969, 26,321

15) SHARER K., MARTY A. et MUHLETHALER J.D.
"Chronic congenital lactic acidosis. A fatal case with hyperphosphatemia and hyperlipémia"
Helv. paediat. Acta 1968, 23, 107

16) COIGNET J. et collaborateurs.
"Acidose lactique idiopathique récurrente (à propos de deux observations)".
Arch. Franc. Ped. 1970,27,220.

17) GAUTIER E.
"lactic acidosis in infancy"
Helv. Med. Acta 1970, 35, 423.

18) LIE S.O., LOKEN A.C., STROMME J.H., AAGENAES O
"Fatal congenital lactic acidosis in two siblings.
I clinical and pathological findings"
Acta Paediat. Scand. 1971, 60, 129

19) SKREDE S., STROMME J.H., STOKKE O., LIE S.O., ELDJARN L.
"Fatal congenital lactic acidosis in two siblings.
II Biochemical studies in vivo and in vitro".
Acta Paediat. Scand. 1971, 60,138

20) BRUNETTE M.G., HAZEL B., SCRIVER C.R., MOHYUDDIN F et
DALLAIRE L.
"Thiamine dependent neo-natal lactic acidosis with
hyperalaninémia." Abst. Soc. Ped. Res. 1970 p 49

21) ROYER P et BROYER M.
"L'acidose rénale au cours des tubulopathies congénitales".
Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker 1967, 73

22) HUCKABEE W.E.
"Abnormal resting blood lactate. I The signifiance of
hyperlactatemia in hospitalized patients". Amer.J.Med
1961 30,833

23) HUCKABEE W.E.
"Abnormal resting blood lactate. II Lactic acidosis"
Amer. J. Med 1961 30, 840

24) JEANDET J. et LESTRADET H.
"L'hyperlactacidémie, cause probable de l'hyperuricémie
dans la glycogénose hépatique". Rev. franç.Et. Clin et
Biol. 1961, 6, 71

25) HOMMES F.A., POLMAN H.A. et REERINK J.D.
"LEIGH's encephalomyelopathy : an inborn error of
gluconeogenesis". Arch. Dis. Child 1968, 43 423.

26) MAENPAA P.H, TRAIVIO K.O et KEKOMAKO M.P.
"Liver adenine nucleotides : fructose-induced depletion and its effect on protein synthesis" Science 1968, 161, 1253

27) WOODS H.F., EGGLESTON L.V. et KREBS H.A. :
"the cause of hepatic accumulation of fructose-1-phosphate on fructose loading". Biochem. J., 1970, 119, 501

28) DAVID M.
"Hypoglycémie et acidose métabolique avec déficit en fructose 1-6 diphosphatase". Pediatrie 1971, 26, 233

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

Pr P. ROYER

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET